This is a digital copy of a book that was preserved for generations on library shelves before it was carefully scanned by Google as part of a project to make the world's books discoverable online.

It has survived long enough for the copyright to expire and the book to enter the public domain. A public domain book is one that was never subject to copyright or whose legal copyright term has expired. Whether a book is in the public domain may vary country to country. Public domain books are our gateways to the past, representing a wealth of history, culture and knowledge that's often difficult to discover.

Marks, notations and other marginalia present in the original volume will appear in this file - a reminder of this book's long journey from the publisher to a library and finally to you.

Usage guidelines

Google is proud to partner with libraries to digitize public domain materials and make them widely accessible. Public domain books belong to the public and we are merely their custodians. Nevertheless, this work is expensive, so in order to keep providing this resource, we have taken steps to prevent abuse by commercial parties, including placing technical restrictions on automated querying.

We also ask that you:

+ *Make non-commercial use of the files* We designed Google Book Search for use by individuals, and we request that you use these files for personal, non-commercial purposes.

+ *Refrain from automated querying* Do not send automated queries of any sort to Google's system: If you are conducting research on machine translation, optical character recognition or other areas where access to a large amount of text is helpful, please contact us. We encourage the use of public domain materials for these purposes and may be able to help.

+ *Maintain attribution* The Google "watermark" you see on each file is essential for informing people about this project and helping them find additional materials through Google Book Search. Please do not remove it.

+ *Keep it legal* Whatever your use, remember that you are responsible for ensuring that what you are doing is legal. Do not assume that just because we believe a book is in the public domain for users in the United States, that the work is also in the public domain for users in other countries. Whether a book is still in copyright varies from country to country, and we can't offer guidance on whether any specific use of any specific book is allowed. Please do not assume that a book's appearance in Google Book Search means it can be used in any manner anywhere in the world. Copyright infringement liability can be quite severe.

About Google Book Search

Google's mission is to organize the world's information and to make it universally accessible and useful. Google Book Search helps readers discover the world's books while helping authors and publishers reach new audiences. You can search through the full text of this book on the web at `http://books.google.com/`

Über dieses Buch

Dies ist ein digitales Exemplar eines Buches, das seit Generationen in den Regalen der Bibliotheken aufbewahrt wurde, bevor es von Google im Rahmen eines Projekts, mit dem die Bücher dieser Welt online verfügbar gemacht werden sollen, sorgfältig gescannt wurde.

Das Buch hat das Urheberrecht überdauert und kann nun öffentlich zugänglich gemacht werden. Ein öffentlich zugängliches Buch ist ein Buch, das niemals Urheberrechten unterlag oder bei dem die Schutzfrist des Urheberrechts abgelaufen ist. Ob ein Buch öffentlich zugänglich ist, kann von Land zu Land unterschiedlich sein. Öffentlich zugängliche Bücher sind unser Tor zur Vergangenheit und stellen ein geschichtliches, kulturelles und wissenschaftliches Vermögen dar, das häufig nur schwierig zu entdecken ist.

Gebrauchsspuren, Anmerkungen und andere Randbemerkungen, die im Originalband enthalten sind, finden sich auch in dieser Datei – eine Erinnerung an die lange Reise, die das Buch vom Verleger zu einer Bibliothek und weiter zu Ihnen hinter sich gebracht hat.

Nutzungsrichtlinien

Google ist stolz, mit Bibliotheken in partnerschaftlicher Zusammenarbeit öffentlich zugängliches Material zu digitalisieren und einer breiten Masse zugänglich zu machen. Öffentlich zugängliche Bücher gehören der Öffentlichkeit, und wir sind nur ihre Hüter. Nichtsdestotrotz ist diese Arbeit kostspielig. Um diese Ressource weiterhin zur Verfügung stellen zu können, haben wir Schritte unternommen, um den Missbrauch durch kommerzielle Parteien zu verhindern. Dazu gehören technische Einschränkungen für automatisierte Abfragen.

Wir bitten Sie um Einhaltung folgender Richtlinien:

+ *Nutzung der Dateien zu nichtkommerziellen Zwecken* Wir haben Google Buchsuche für Endanwender konzipiert und möchten, dass Sie diese Dateien nur für persönliche, nichtkommerzielle Zwecke verwenden.

+ *Keine automatisierten Abfragen* Senden Sie keine automatisierten Abfragen irgendwelcher Art an das Google-System. Wenn Sie Recherchen über maschinelle Übersetzung, optische Zeichenerkennung oder andere Bereiche durchführen, in denen der Zugang zu Text in großen Mengen nützlich ist, wenden Sie sich bitte an uns. Wir fördern die Nutzung des öffentlich zugänglichen Materials für diese Zwecke und können Ihnen unter Umständen helfen.

+ *Beibehaltung von Google-Markenelementen* Das "Wasserzeichen" von Google, das Sie in jeder Datei finden, ist wichtig zur Information über dieses Projekt und hilft den Anwendern weiteres Material über Google Buchsuche zu finden. Bitte entfernen Sie das Wasserzeichen nicht.

+ *Bewegen Sie sich innerhalb der Legalität* Unabhängig von Ihrem Verwendungszweck müssen Sie sich Ihrer Verantwortung bewusst sein, sicherzustellen, dass Ihre Nutzung legal ist. Gehen Sie nicht davon aus, dass ein Buch, das nach unserem Dafürhalten für Nutzer in den USA öffentlich zugänglich ist, auch für Nutzer in anderen Ländern öffentlich zugänglich ist. Ob ein Buch noch dem Urheberrecht unterliegt, ist von Land zu Land verschieden. Wir können keine Beratung leisten, ob eine bestimmte Nutzung eines bestimmten Buches gesetzlich zulässig ist. Gehen Sie nicht davon aus, dass das Erscheinen eines Buchs in Google Buchsuche bedeutet, dass es in jeder Form und überall auf der Welt verwendet werden kann. Eine Urheberrechtsverletzung kann schwerwiegende Folgen haben.

Über Google Buchsuche

Das Ziel von Google besteht darin, die weltweiten Informationen zu organisieren und allgemein nutzbar und zugänglich zu machen. Google Buchsuche hilft Lesern dabei, die Bücher dieser Welt zu entdecken, und unterstützt Autoren und Verleger dabei, neue Zielgruppen zu erreichen. Den gesamten Buchtext können Sie im Internet unter `http://books.google.com` durchsuchen.

LANE MEDICAL LIBRARY STANFORD STOR
F91 .S49 1900
Untersuchungen zur Blutgerinnung : Beitr
24503388907

University Library
NOV 23

UNTERSUCHUNGEN

ZUR

BLUTGERINNUNG

HABILITATIONSSCHRIFT

ZUR

ERLANGUNG DER VENIA DOCENDI

AN DER

RUPRECHT-KARLS-UNIVERSITÄT

DER

HOHEN MEDIZINISCHEN FAKULTÄT

ZU

HEIDELBERG

VORGELEGT

VON

DR. ERNST SCHWALBE

I. ASSISTENT AM PATHOLOGISCHEN INSTITUT

BRAUNSCHWEIG

DRUCK UND VERLAG VON FRIEDRICH VIEWEG UND SOHN

1900

F91
S49
1900

LANE

MEDICAL LIBRARY

LEVI COOPER LANE FUND

UNTERSUCHUNGEN

ZUR

BLUTGERINNUNG

UNTERSUCHUNGEN

ZUR

BLUTGERINNUNG

HABILITATIONSSCHRIFT

ZUR

ERLANGUNG DER VENIA DOCENDI

AN DER

RUPRECHT-KARLS-UNIVERSITÄT

DER

HOHEN MEDIZINISCHEN FAKULTÄT

ZU

HEIDELBERG

VORGELEGT

VON

DR. ERNST SCHWALBE

I. ASSISTENT AM PATHOLOGISCHEN INSTITUT

BRAUNSCHWEIG

DRUCK UND VERLAG VON FRIEDRICH VIEWEG UND SOHN

1900

LANU

Alle Rechte, namentlich dasjenige der Übersetzung in fremde Sprachen, vorbehalten.

LANE LIBRARY

91
.99
1900

Erster Teil.

Zur Chemie der Gerinnung.

Erstes Kapitel.

Kurze Übersicht über die chemischen Theorien der Gerinnung. — Heutiger Stand der Anschauungen über Chemie der Blutgerinnung.

In dem ersten Kapitel werde ich versuchen, eine kurze Übersicht über den Stand der Frage nach den chemischen Vorgängen bei der Blutgerinnung zu geben. Ich werde deshalb einen historischen Rückblick auf die Entwicklung der modernen Lehre vortragen müssen. Dabei beabsichtige ich keineswegs alle chemischen Theorien zu berücksichtigen, welche jemals aufgestellt sind. Ich habe mich vielmehr nach dem Zweck zu richten, den ich bei diesem Überblick verfolge. Derselbe soll erstens den späteren Ausführungen über Morphologie der Gerinnung zur Grundlage dienen, soll zweitens neben diesem Hauptzweck einige Beobachtungen, die ich über das Verhältnis von Fibrinogen und Fibrinoglobulin gemacht habe, einleiten. Da der erste Gesichtspunkt für mich der maſsgebende war, so habe ich mich bemüht, in groſsen Zügen eine Darstellung von der Entwicklung und dem gegenwärtigen Stande der Chemie der Gerinnung zu geben, damit auch diejenigen Forscher, die sich zwar mit der Morphologie, weniger jedoch mit der Chemie der Gerinnung beschäftigt haben, die wichtigsten Thatsachen zusammengestellt finden. Ich habe daher der Theorie und den speciellen Ansichten von Alexander Schmidt einen breiteren Raum gestattet, als denen der übrigen Autoren bis auf Hammarsten; erstens um den grundlegenden Versuchen Schmidts gerecht zu werden, dann aber, weil seine Lehre für die Morphologie der Gerinnung sehr wichtig geworden ist, und fast alle Morphologen aus später ersichtlichen Gründen sich vor allem auf dieselbe beziehen. Als Beweis

71090

hierfür führe ich den Aufsatz von Hauser im Dezemberheft 1899 des Centralblattes für Pathologie an. Auf die Untersuchungen Hammarstens über das Verhältnis des Fibrinogens zum Fibrinoglobulin werde ich erst in dem speciellen chemischen Teile eingehen.

Die älteren Theorien der Gerinnung kann ich füglich kurz übergehen. Im vorigen Jahrhundert und Anfang dieses Jahrhunderts war die Annahme am meisten verbreitet, dafs das Fibrin in gelöster Form im cirkulierenden Blute vorhanden sei und bei dem Austritt des Blutes aus den Gefäfsen in die ungelöste Form übergehe. Dafs das Fibrin in gelöster Form im Blut existiere, glaubte Johannes Müller durch seinen berühmten Versuch der Filtration des Froschblutes bewiesen zu haben. Die Frage, warum das Fibrin bei dem Austritt des Blutes aus den Gefäfsen aus der gelösten in die ungelöste Modifikation überginge, wurde zum Teil nicht erörtert, zum Teil durch die verschiedensten Theorien erklärt. Hewson führte die Gerinnung auf den Einfluſs der atmosphärischen Luft zurück, Scudamore auf den Verlust von Kohlensäure, Zimmermann sah in derselben einen Oxydationsvorgang, eine Art Fäulnisprozefs, Virchow, wie vor ihm Fourcroy und Autenrieth, hielt den Sauerstoff der Luft für das Agens bei der Gerinnung, Richardson beschuldigte den Verlust von Ammoniak. Andere Theorien, die mehr die morphologische Seite der Gerinnung berücksichtigten, werde ich später noch kurz erwähnen. Die Litteratur bis 1841 findet sich in ausgezeichneter Weise zusammengestellt in dem von Nasse geschriebenen Artikel „Blut“ in Wagners Handwörterbuch der Physiologie.

Es war Brücke, der im Jahre 1857 bewies, dafs bei der Blutgerinnung weder etwas aus dem gerinnenden Blut in die Luft entwiche, noch auch irgend eine Substanz aus der Luft zu dem gerinnenden Blut hinzutrete. Brücke fand, dafs die atmosphärische Luft zwar in vielen Fällen die Gerinnung beschleunigt, er erkannte aber auch, dafs andere Fremdkörper, mit dem Blute in Berührung gebracht, eine noch gröfsere Beschleunigung hervorrufen. Er brachte Luft in eine Vene und fand, dafs selbst nach langer Zeit keine Gerinnung durch diese Luft bewirkt wird. Damit war die Ansicht Hewsons endgültig widerlegt. Ebenso wies Brücke durch exakte chemische Untersuchung nach, dafs bei der Gerinnung kein Verlust von Kohlensäure stattfindet, wie Scudamore behauptet hatte. Brücke, dessen Arbeiten auch

an anderen Stellen des vorliegenden Aufsatzes noch berührt werden müssen, beschäftigt sich dann weiterhin mit den Ursachen der Gerinnung. Für die Chemie derselben wichtig ist sein Befund, dafs im Fibrin phosphorsaurer Kalk enthalten ist. Auch ist er es, der der Annahme entgegentritt, das Fibrin sei im Blut schon in gelöster Form vorhanden. Es giebt kein besonderes „gelöstes Fibrin". Vielmehr geht das Fibrin aus einer Eiweifssubstanz des Plasmas hervor. Interessant ist die Parallele, die Brücke zwischen dem Fibrin und Käse zieht. Diese Parallele ist später oft wiederholt worden, am eingehendsten und konsequentesten von Arthus und Pagès. Brücke war über den chemischen Vorgang bei der Gerinnung zu keinem sicheren Resultat gekommen, wenn er auch annahm, dafs die Gerinnung mit der „Bildung und Zersetzung von Albuminaten" in Zusammenhang steht. Jedenfalls wird ein Abschnitt in der Lehre von der Gerinnung durch seine Arbeit insofern gegeben, als er zeigte, dafs keine Stoffe bei derselben zum Blut hinzukommen oder von ihm abgegeben werden.

Um dieselbe Zeit hat Denis Entdeckungen gemacht, die für die Chemie der Gerinnung von gröfster Wichtigkeit geworden sind. — Auch Denis bekämpfte die Vorstellung, dafs das Fibrin in gelöster Form bereits im Plasma enthalten sei. Als Muttersubstanz des Fibrins sieht er das Plasmin an, das er gelegentlich auch als Fibrinogen bezeichnet. Diese Substanz gewinnt er aus dem Plasma durch Aussalzen. Denis unterschied drei Arten von sogenanntem „Fibrine qui devient concrète", dem er das „Fibrine, qui se dissout" gegenüberstellte. Er fand, dafs bei der Gerinnung zwei Fibrinarten entstünden, das Fibrine concrète modifiée und das Fibrine pure dissoute. Hiermit waren schon Anschauungen vorbereitet, die Hammarsten später ausgeführt und bewiesen hat.

Vier Jahre nach der vorhin besprochenen Arbeit Brückes erschien der erste Aufsatz von Alexander Schmidt, der weiterhin durch die Arbeit seines Lebens seinen Namen auf immer mit der Lehre von der Gerinnung verknüpfte. In zahlreichen kleineren Arbeiten hat in den folgenden Jahren Alexander Schmidt die Fragen der Blutkoagulation in Angriff genommen und weitergeführt, schrittweise kam er zu dem Aufbau einer abgerundeten Lehre, die er im Jahre 1876 in einer kleinen Schrift zusammengefafst niederlegte. Weitere 16 Jahre arbeiteten er und seine Schüler an dem ferneren Ausbau der Lehre; in einem

gröfseren Buche hat dann Schmidt im Jahre 1892 seine Lebensarbeit zusammengefafst. Eine Ergänzung zu diesem Buche erschien noch nach dem Tode Alexander Schmidts 1895. — Es ist verständlich, dafs die Lehren der zweiten Zusammenfassung wesentliche Modifikationen gegenüber der ersten enthalten. Beide Bücher sind von grofser Bedeutung für die Gerinnungsfrage geworden. Da noch vielfach die von Schmidt selbst später modifizierte Lehre der Gerinnung aus dem Jahre 1876 als Grundlage angenommen wird, so mufs ich hier sowohl über das erste wie das zweite Werk, soweit es für den verfolgten Zweck in Betracht kommt, eine kurze Übersicht geben, wobei ich mich auf das Notwendigste beschränken werde.

Schmidt definiert in seiner ersten Zusammenfassung die Gerinnung folgendermafsen: Die Faserstoffgerinnung „besteht ihrem Wesen nach in einem Umsetzungsprozefs, bei welchem unter der Einwirkung eines specifischen Fermentes und bei Gegenwart geringer Mengen von neutralen Alkalisalzen aus gewissen ursprünglich löslichen Eiweifsstoffen ein unlösliches Produkt erzeugt wird. Das Substrat dieser Fermentation bilden die beiden Eiweifskörper (fibrinogene, fibrinoplastische Substanz). Das Ferment präexistiert nicht, sondern entsteht erst in den betreffenden Körperflüssigkeiten, nachdem dieselben ihren natürlichen Existenzbedingungen entzogen wurden; die Bildungsstätten desselben sind die farblosen Blut-Chylus-Lymphkörperchen, ferner die entsprechenden, in den oben genannten Geweben enthaltenen Zellen, überhaupt die lymphoiden, Protoplasma enthaltenden organisierten Elemente". — Es sind also nach Schmidt zur Gerinnung zwei Eiweifsstoffe nötig, die fibrinogene und fibrinoplastische Substanz, ferner ein Ferment, das im Körper selbst nicht vorhanden ist, sondern sich erst im Moment des Aderlasses bildet. Unter physiologischen Verhältnissen wird bei der Gerinnung die fibrinogene Substanz vollständig verbraucht, während von der fibrinoplastischen Substanz ein Teil zurückbleibt. Daher findet man im Serum fibrinoplastische, aber keine fibrinogene Substanz. Beide Eiweifsstoffe, fibrinogene und fibrinoplastische Substanz, rechnete Schmidt zu den Globulinen. Später hat Schmidt selbst die Lehre von den beiden zur Gerinnung nötigen Eiweifsstoffen modifiziert, es ist hervorzuheben, dafs auch schon in dieser Arbeit aus dem Jahre 1876 sich die Angabe findet, dafs die Gerinnung auch unter Annahme nur einer Eiweifssubstanz, des Fibrinogens, und des Fermentes zu

verstehen sei. Eine Fülle von Thatsachen und Einzelbeobachtungen finden sich in diesem Büchlein.

In den folgenden Jahren setzten Schmidt und seine Schüler die Arbeit eifrig fort. Von den Schülern Schmidts seien genannt: Semmer, Strauch, E. v. Samson-Himmelstjerna, J. v. Samson-Himmelstjerna, Nauck, Grohmann, Köhler, Birk, Groth, Rauschenbach. Durch ihre und ihres Lehrers Arbeiten wurde die Lehre von der Gerinnung wesentlich gefördert; auch dürften auf Schmidts Ansichten die Arbeiten anderer Forscher von einem gewissen Einfluſs gewesen sein. Hier sei im Anschluſs an die Besprechung der ersten Zusammenfassung Schmidts gleich die Darlegung seiner Theorie, wie sie in dem Buche 1892 niedergelegt wurde, gegeben.

In chemischer Beziehung unterscheidet sich die endgültige Lehre Schmidts von seiner ersten vor allem darin, daſs er die strenge Unterscheidung der Rollen von fibrinogener und fibrinoplastischer Substanz fallen lieſs und den Vorgang der Genese des zur Gerinnung nötigen Eiweiſskörpers genauer erörterte.

Schmidt definiert im ersten Kapitel seines Buches die Gerinnung wie folgt: „In einer Flüssigkeit findet die Faserstoffgerinnung statt, sobald sie folgendes enthält: 1. Gewisse gelöste Eiweiſsformen (die beiden bekannten Globuline) als Material, aus welchem der Faserstoff entsteht. 2. Ein specifisches Ferment, als Mittel zur Umwandlung dieses Materials in einen in der Mutterflüssigkeit unlöslichen Eiweiſskörper, zu dessen Eigenschaften es gehört, durch Neutralsalze aus der löslichen in eine (relativ) unlösliche Modifikation übergeführt zu werden. 3. Gewisse Mengen von Salzen, als Mittel, um die eben erwähnte Überführung des fermentativen Umwandlungsproduktes in die unlösliche Modifikation und damit seine Ausscheidung zu bewirken.“ — „Die Faserstoffgerinnung ist demnach derjenige Vorgang, bei welchem unter der Einwirkung eines specifischen Fermentes aus dem erwähnten, eiweiſsartigen Material ein an sich in der Mutterflüssigkeit löslicher Körper entsteht, welcher aber, wie viele andere colloidale Stoffe (z. B. die flüssige Kieselsäure), die Eigentümlichkeit besitzt, schon durch sehr geringe Mengen krystalloider Substanzen in die unlösliche Modifikation übergeführt zu werden und sich somit auszuscheiden. Diese relativ unlösliche Modifikation des fermentativen Umwandlungsproduktes nennen wir „Faserstoff“. Es giebt also auch einen löslichen oder flüssigen Faserstoff.“ In diesem letzten Satze nimmt Schmidt

Ansichten wieder auf — wenn auch in anderer Verbindung — die, wie wir sahen, vor Johannes Müller weit verbreitet waren.

Die beiden bekannten Globuline, die er hier erwähnt, sind die fibrinoplastische und fibrinogene Substanz oder, wie sie Schmidt nun häufiger nennt, Paraglobulin und Metaglobulin. Von ihnen ist das Metaglobulin die eigentlich fibrinogene Substanz, das Paraglobulin ist insofern an der Gerinnung beteiligt, als es durch seine Anwesenheit die Menge des sich bildenden Fibrins bei der Gerinnung ganz aufserordentlich vermehrt. Es steht in einer bestimmten Beziehung zum Fibrinogen und zwar ist es eine Vorstufe dieses letzteren. Alle zur Gerinnung notwendigen Bestandteile, Ferment und Eiweifsstoffe, stammen in letzter Linie aus der Zelle. Dafs die Gerinnung stattfindet, ist durch eine Wechselwirkung von Plasma und Zellen zu erklären. Das Ferment wird abgespalten durch sogenannte zymoplastische Substanzen. Die zymoplastischen Substanzen sind ein ganz allgemein verbreiteter Bestandteil des Protoplasmas, inklusive der roten Blutkörperchen. Die Stromata der letzteren enthalten viel zymoplastische Substanzen. Das Ferment ist ebenfalls ein Zellderivat, und zwar besteht nach Schmidt eine Vorstufe des Fermentes, das sogenannte Prothrombin — Thrombin heifst das Ferment selbst. Das Prothrombin stammt aus den Zellen, vorwiegend wohl aus den weifsen Blutkörperchen. Jedenfalls enthalten die roten Blutkörperchen kein Prothrombin, es läfst sich also aus ihnen kein Thrombin darstellen.

Aus den Zellen stammt auch die fibringebende Eiweifssubstanz. Schmidt extrahierte die Zellen mit Alkohol, Wasser und 10 proz. Kochsalzlösung. Durch den Alkohol werden der Zelle Stoffe entzogen, die koagulierend wirken, die „zymoplastischen Substanzen". Die in Wasser löslichen Bestandteile wirken gerinnungshemmend, vermehren aber, wenn Gerinnung eingetreten ist, den Fibringehalt, Schmidt nennt sie „Cytoglobin" und sieht sie als die Muttersubstanzen des Paraglobulins und Metaglobulins an. — Der weder in Alkohol noch in Wasser lösliche Zellrest heifst Cytin.

Im Körper gehen nach Schmidt aus dem Cytoglobin verschiedene Spaltungsprodukte hervor, die eines aus dem anderen entstehen. In der Zelle noch wird das Cytoglobin in Präglobulin umgewandelt. Auch dieses kann man noch nicht, ebensowenig wie Cytoglobin und Cytin, als Eiweifsstoff bezeichnen, man kann nur sagen, dafs aus ihm ein eiweifsartiger Körper

sich abspalten läfst. Es ist also mehr als Eiweifs. Präglobulin ist die Vorstufe des Paraglobulins, das im Blutplasma als gelöster Eiweifskörper vorhanden ist. Aus dem Paraglobulin wird wieder Metaglobulin (Fibrinogen) gebildet, aus diesem, unter Einwirkung des Fibrinfermentes flüssiger Faserstoff, dann Faserstoff. „Mit der Zelle beginnend und mit dem Faserstoff endend erhalten wir jetzt die folgende Reihe von auseinander hervorgehenden Stoffen: Cytin, Cytoglobin, Präglobulin, Paraglobulin, fibrinogene Substanz (Metaglobulin), lösliches Zwischenprodukt der Faserstoffgerinnung (flüssiger Faserstoff), Faserstoff." Dafs das Blut nicht im Körper gerinnt, wird nach Schmidt durch die gerinnungshemmenden Substanzen (Cytoglobin) bewirkt. Wie man sieht, schreibt Schmidt den Zellen eine grofse Rolle bei der Gerinnung zu; über die Beteiligung der roten Blutkörperchen sind seine Angaben nicht ganz widerspruchsfrei. Gerade weil Schmidt den Zellen eine solche Wichtigkeit beimifst, ist seine Anschauung von morphologischer Seite begierig aufgegriffen worden, und es mufste diese daher hier etwas genauer auseinandergesetzt werden.

Im 18. Kapitel seines Buches fafst Schmidt das Gesagte noch einmal zusammen. Es heifst dort: „Die Faserstoffgerinnung hat eine Reihe von Umsetzungen im cirkulierenden Blute zu ihrer entfernteren Voraussetzung und besteht wesentlich, sofern wir nur das, was extra corpus geschieht, ins Auge fassen, in dreien aufeinander folgenden und voneinander abhängigen Akten und zwar: 1. in der mit erhöhter Intensität sich fortsetzenden Abspaltung des Thrombins vom Prothrombin durch die zymoplastischen Substanzen. 2. In der Wirkung des Thrombins, welche in der Spaltung des Paraglobulins und der Überführung der aus dieser Spaltung hervorgehenden fibrinogenen Substanz in flüssigen Faserstoff besteht, und 3. in der Fällung des letzteren durch die Plasmasalze in unlöslicher Modifikation."

Man wird aus diesem Ueberblick auch eine Wandlung in Schmidts Lehre in chemischer Hinsicht erkennen. Während er früher (1876) die Gerinnung als eine Fermentation ansah, bei der im wesentlichen eine Synthese (fibrinogene + fibrinoplastische Substanz = Fibrin) erfolgen sollte, ist in seinen eben angeführten Worten (aus dem Jahre 1892) klar ausgesprochen, dafs er sich später die Wirkung der Fermentation in Art einer Spaltung vorstellte.

Sehr interessant, wenn auch hypothetisch, ist der Schlufs des Schmidtschen Buches. Er bringt darin die Faserstoff

gerinnung in eine gewisse Analogie zur Ernährung, etwa dafs man in der Gerinnung das durch den Tod und die Entleerung des Blutes aus den Gefässen verzerrte Abbild von Ernährungsvorgängen zu sehen habe.

Das Schmidtsche Werk bedeutet einen Abschnitt in der Lehre von der Blutgerinnung und enthält eine Fülle von anregenden Betrachtungen. Einiger Widersprüche gerade in Bezug auf die Beteiligung der roten Blutkörperchen an der Gerinnung mufs später gedacht werden. Schmidt sah dieses Werk als die Zusammenfassung seiner Lebensarbeit an, und es ist daher nicht auffallend, wenn wir in demselben lediglich seine eigenen Ansichten dargestellt finden nach seinen und seiner Schüler Arbeiten ohne eingehende Berücksichtigung der Thatsachen, die inzwischen von anderen Forschern gefunden waren und ohne Diskussion der Ansichten, die diese Forscher mitgeteilt hatten.

Unter den Blutgerinnungstheorien nun, die — in chemischer Hinsicht — von anderen Autoren aufgestellt sind, lassen sich drei Gruppen unterscheiden. Zunächst die Theorie von Wooldridge, dann diejenigen, welche die Gerinnung in engste Verbindung mit den Kalksalzen des Blutes bringen, und endlich als die bedeutungsvollste diejenige von Hammarsten.

Wooldridges Theorie ist eigenartig dadurch, dafs er die Bedeutung des Fibrinfermentes leugnet. Er meint, dafs die Existenz eines Körpers von den sonstigen Eigenschaften des Fibrinfermentes zwar erwiesen sei, dafs aber dieser Körper keinen wesentlichen Einflufs auf die Gerinnung habe. Er leitet die normale Gerinnung des aus der Ader gelassenen Blutes von dem Zusammenwirken zweier Fibrinogene, dem A- und B-Fibrinogen, her. Bei diesem Prozefs soll ein Austausch von Lecithin stattfinden. Näher auf diese Theorie einzugehen, ist hier nicht der Ort. Gegen Alexander Schmidt behauptete Wooldridge, dafs die weifsen Blutkörperchen, überhaupt die morphologischen Elemente des Blutes, bei der Gerinnung keine Rolle spielten, vielmehr enthalte das Plasma alle zur Koagulation nötigen Stoffe. Dieser letzten Ansicht ist es wohl zuzuschreiben, dafs die Morphologen die Gerinnungslehre Wooldridges wenig berücksichtigt haben. Auch für seine chemischen Anschauungen fand derselbe keine Schüler und nach seinem frühen Tode hat wohl kaum einer die Lehre noch in vollem Umfange vertreten.

Die Theorien, welche den Kalksalzen eine hervorragende Bedeutung bei der Gerinnung zuschreiben, gehen auf die That-

sache zurück, die schon von Brücke hervorgehoben wird, dafs das Fibrin phosphorsauren Kalk enthält. Ferner hatte man lange beobachtet, dafs Kalksalze die Gerinnung beschleunigen. So hat schon Hammarsten 1876 die beschleunigende Wirkung der Kalksalze auf die Gerinnung hervorgehoben. Auch Alexander Schmidt war diese Thatsache bekannt. Allerdings nahm er an, dafs die Kalksalze bei der Gerinnung keine qualitativ andere Rolle spielten, als die übrigen Neutralsalze, z. B. Na Cl, von diesen sollten sie sich vielmehr nur dem Grade der Wirkung nach unterscheiden.

Nur kurz sei erwähnt, dafs Freund eine Theorie aufstellte, die neben den mechanischen Momenten, der Adhäsion etc., den Kalksalzen eine entscheidende Rolle bei der Gerinnung zuschrieb. Freund glaubte, dafs eine Ausscheidung von Calciumphosphat bei derselben stattfände, dafs dadurch Eiweifsstoffe teilweise unlöslich gemacht werden und so Gerinnung zu stande käme. Die Theorie wurde sehr bald von Latschenberger widerlegt und braucht daher nicht eingehender besprochen zu werden.

Dafs Kalksalze notwendig zur Gerinnung seien, wurde neben anderem auch von Green angegeben. Auf seinen Untersuchungen bauten Ringer und Sainsbury weiter und bestätigten die Wirksamkeit und Notwendigkeit der Kalksalze bei der Gerinnung.

Drei wichtigere Theorien der Blutkoagulation sind ferner auf die Bedeutung der Kalksalze gegründet: die Theorien von Arthus und Pagès, von Pekelharing und von Lilienfeld.

Arthus und Pagès, die schon vorher eingehende Untersuchungen über die Kaseifikation angestellt hatten, fanden eine vollkommene Parallele der Labgerinnung und der Blutgerinnung. Sie fanden, dafs entkalktes Blut nicht gerinnt und erklärten das Fibrin für eine Calciumverbindung. „L'atome calcium fait partie intégrante de la molécule fibrine.“ Ihre Theorie war folgende: „Sous l'influence du fibrinferment, et en présence des composés calciques solubles, le fibrinogène subit une transformation chimique donnant lieu à la formation d'un composé calcique insoluble, la fibrine.“

In ihrer Identifizierung der Blutgerinnung und Labgerinnung gingen sie soweit, dass sie schrieben: Le caséum du lait pourrait s'appeler caséincaséum ou lactocaséum. La fibrine du sang devrait s'appeler fibrincaséum ou haematocaséum. Arthus und Pagès haben ihre Theorie wohl begründet und bis zum Erscheinen der letzten Hammarstenschen Arbeit konnte man

wohl annehmen, dafs das Fibrin in der That eine Kalkverbindung sei. Dies thut z. B. von Morphologen Kockel noch in einer im Jahre 1899 erschienenen Arbeit auf die Autorität von Arthus und Pagès hin.

Auch Pekelharing erkannte die fundamentale Bedeutung der Kalksalze an. Er knüpfte an eine Fragestellung Greens an und kam in seinen Untersuchungen zu dem Schlufs, dafs das Fibrinferment selbst eine Kalkverbindung sei und dafs bei der Gerinnung eben durch das Ferment Calcium dem Fibrinogen zugeführt würde. Auch er hält also das Fibrin für eine Kalkverbindung.

Diese Ansicht vertrat auch Lilienfeld. Dieser bezeichnet das Fibrin als eine Kalkverbindung des von ihm dargestellten Thrombosins, das er aus dem Fibrinogen durch Fällen mit Essigsäure gewonnen hatte. Die Gerinnung hängt nach Lilienfeld hauptsächlich von den weifsen Blutkörperchen und zwar von den Kernen derselben ab. In den Kernen der Leukocyten — wie überhaupt in den Kernen von Zellen — findet sich ein Körper, das Nucleohiston. Dieser läfst sich in zwei Componenten zerlegen. Davon hat die eine, das Nuclein und seine Derivate, gerinnungsbefördernde, die andere, das Histon, gerinnungshemmende Eigenschaften. Auf die Ansichten Lilienfelds bezüglich der Beteiligung der körperlichen Elemente bei der Gerinnung sei schon hier hingewiesen.

Die Untersuchungen Lilienfelds in chemischer Hinsicht haben durch Cramer und Hammarsten eine endgültige Widerlegung erfahren, auf die ich hier noch nicht eingehen kann.

Durch die letzten Arbeiten Hammarstens dürfte wohl die Bedeutung der Kalksalze in endgültiger Weise klargelegt sein. Die Kalksalze sind zwar eminent gerinnungsbefördernd, keineswegs aber ist das Fibrin eine Kalkverbindung.

Hammarsten, der diese Ansicht aufstellte, war es auch, der zuerst den Gerinnungsstoff, das Fibrinogen, rein darstellte, und damit eine unschätzbare Grundlage für die weitere Arbeit schuf. Er hat sich neben Alexander Schmidt die gröfsten Verdienste um die Lehre von der Gerinnung erworben.

Die Darstellung des reinen Fibrinogens war von fundamentaler Bedeutung. Hammarsten erreichte dieselbe durch Ausfällen des Fibrinogens mittels Kochsalzlösung. Er hat mehrere Modifikationen dieses Verfahrens gegeben, die letzte in einer im Jahre 1896 erschienenen Arbeit. In neuester Zeit hat Reye

die Methode Hofmeisters, durch Ausfällen mit Ammoniumsulfat in gewissen Konzentrationsverhältnissen reine Eiweifsstoffe zu erhalten, auch auf die Gewinnung des Fibrinogens übertragen. Ich verweise auf seine Dissertation. Thatsächlich läfst sich auf diese Weise ein sehr reines Fibrinogen gewinnen. Hiervon habe ich mich durch eigene Versuche überzeugt, auf die ich im zweiten Kapitel zurückkommen werde.

Die Arbeit Hammarstens, in der sich die letzte seiner zur Darstellung des Fibrinogens angegebenen Methoden findet, enthält zugleich, wie vorhin kurz erwähnt, die endgültige Widerlegung der Ansicht, dafs das Fibrin eine Eiweifskalkverbindung sei und damit der Theorien Pekelharings, Arthus und Lilienfelds. Wenn es Hammarsten auch nicht gelang, ganz kalkfreies Fibrin darzustellen, so konnte er doch mit Sicherheit zeigen, dafs das Fibrin nicht mehr Kalk enthält als das Fibrinogen. Diese Kalkmenge ist sehr gering und jedenfalls als Verunreinigung, nicht als chemisches Constituens zu betrachten. Doch schreibt Hammarsten den Kalksalzen eine specifische Wirkung bei der Gerinnung zu, wie wir bald sehen werden. Bezüglich der Lilienfeldschen Arbeit konnte Hammarsten beweisen, dafs das „Thrombosin" Lilienfelds nichts anderes als Fibrinogen ist. Das vermeintliche Fibrin, das Lilienfeld aus dem Thrombosin durch Kalkfällung erhalten hatte, ist eine Fibrinogenkalkverbindung, keineswegs Fibrin. Ausfallendes Fibrinogen ist durchaus nicht identisch mit Fibrin. — Cramer hat aufserdem mit Hülfe der Polarisation die Identität von „Thrombosin" und Fibrinogen dargethan. In einer in jüngster Zeit erschienenen Arbeit von Hammarsten ist noch einmal durch neue Versuche die Unhaltbarkeit der Theorie, dafs Fibrin eine Kalkverbindung sei, nachgewiesen.

Die Theorie der Gerinnung nun, die gegenwärtig als die am besten begründete bezeichnet werden kann, ergiebt sich aus den Arbeiten Hammarstens und läfst sich etwa in folgenden Sätzen zusammenfassen. Zur Bildung des Fibrins sind nur zwei Stoffe nötig, ein Eiweifsstoff (das Fibrinogen) und das Fibrinferment. Diesen Satz hat Hammarsten dadurch beweisen können, dafs er sowohl das Fibrinogen wie das Fibrinferment rein darstellte und beim Mischen beider Substanzen eine Gerinnung erhielt, die typischen Faserstoff lieferte. Bei der Veränderung des Fibrinogens durch das Ferment entsteht aufser dem Fibrin noch ein Stoff, Fibrinoglobulin. Über die Natur des

Fibrinoglobulins hat sich Hammarsten auch in seiner neuesten Arbeit nicht definitiv geäufsert, vielleicht stellt das Fibrinoglobulin einen umgewandelten Rest des in Lösung gebliebenen Fibrins dar. Wie die Fibrinbildung zu stande kommt, ist nach Hammarsten keineswegs sicher. Gegenüber der Annahme, dafs dieselbe auf einer hydrolytischen Spaltung beruhe, weist Hammarsten darauf hin, dafs der Vorgang auch unter der Annahme einer blofsen intramolekularen Umsetzung denkbar sei.

Den Einfluſs der Kalksalze auf die Gerinnung sucht er in ihrer Wirkung auf Bildung des Fibrinferments. Er sagt: „Die specifische Einwirkung der Kalksalze auf die Gerinnung betrifft also nicht den chemischen Vorgang bei der Umwandlung des Fibrinogens. Es ist daher sehr wahrscheinlich, dafs sie in naher Beziehung zu der Bildung des Fibrinferments steht. Die Beobachtung von Pekelharing, dafs in dem Blutplasma ein Stoff sich vorfindet, der selbst kein Fibrinferment ist, der aber nach Zusatz von Kalksalz kräftig gerinnungserregend wirkt, ist nämlich leicht zu bestätigen."

Hiermit schliefse ich den allgemeinen Überblick. Ich hebe ausdrücklich hervor, dafs ich nur die Arbeiten, die mir für meinen eingangs gekennzeichneten Zweck notwendig erschienen, erwähnt habe. Manche wichtige Arbeit konnte nicht in den Kreis der Betrachtung gezogen werden, da ich fürchtete, zu weitläufig zu werden. So konnte ich die wichtigen Untersuchungen über Peptonblut nicht hier behandeln.

Aus dem gegebenen Überblick über die chemischen Theorien der Gerinnung sehen wir, dafs in letzter Zeit sich die Gerinnung als ein einfacherer Vorgang darzustellen scheint, als man früher nach den Untersuchungen von Alexander Schmidt glauben mufste. Freilich bleibt auch in chemischer Beziehung noch viel zu thun übrig. Das Fibrinogen ist zwar von Hammarsten rein dargestellt, dennoch wird man nach den Erfolgen, die Hofmeister und seine Schüler in der Krystallisation von Eiweifsstoffen erlangt haben, nicht eher ruhen können, als bis es gelungen ist, auch das Fibrinogen krystallisiert darzustellen.

Dann wird es vielleicht auch möglich sein, mit mehr Sicherheit als bisher das Verhältnis des Fibrinoglobulins zum Fibrinogen festzustellen.

Einige Beiträge zu dieser letzten Frage enthält das folgende Kapitel.

Zweites Kapitel.

Über das Verhältnis des Fibrinoglobulins zum Fibrinogen.

(Aus dem physiologisch-chemischen Institut der Universität Strafsburg i. Els. Professor Dr. Hofmeister.)

Dafs Hammarsten zuerst eine brauchbare Methode zur Reindarstellung des Fibrinogens angab, ist in den vorhergehenden Seiten erwähnt worden. Er erreichte die Reindarstellung durch wiederholtes Ausfällen des Fibrinogens mit Kochsalz. Es ist zweifellos, dafs auf diese Weise ein sehr reines Produkt erhalten werden kann. Als Ausgangsflüssigkeit hat Hammarsten zuletzt Oxalatplasma benutzt. Hammarsten hatte so das Substrat der Gerinnung erkannt, seinen Ansichten über den Vorgang der Gerinnung selbst ist daher erhöhte Bedeutung beizumessen. Er war zunächst geneigt, die Gerinnung als Spaltung aufzufassen, aus dem Fibrinogen sollten sich bei diesem Vorgang zwei Körper, das Fibrin und das Fibrinoglobulin, entwickeln. Doch hat Hammarsten zugegeben, dafs sich die Gerinnung auch auf andere Art, als intramolekulare Umsetzung des Fibrinogens in Fibrin, verstehen läfst, und in seiner letzten Arbeit erklärt er ausdrücklich, dafs seine von anderen Autoren adoptierte Vorstellung der Gerinnung als Spaltung noch ganz unbewiesen ist.

Reye hat in seiner Dissertation die Hofmeistersche Methode der fraktionierten Fällung der Eiweifsstoffe auch auf das Fibrinogen angewendet. Mit Recht hebt er hervor, dafs eine quantitative Bestimmungsmethode des Fibrinogens in hohem Mafse erwünscht erscheint, dafs aber eine solche durch die Hammarstensche Darstellungsart noch nicht gegeben ist, da dieselbe stets mit grofsen Verlusten verbunden ist. Ich verweise

bezüglich der Kritik der Hammarstenschen Methode auf die Arbeit Reyes, in der die Verdienste Hammarstens gebührend gewürdigt werden.

Der Vorteil der fraktionierten Fällung mit Ammoniumsulfat liegt erstens darin, dafs eine annähernd quantitative Darstellung des Fibrinogens möglich wird, dafs daher ein Nachweis des Fibrinogens auch da noch gelingt, wo die Kochsalzmethode versagt. Zweitens ist die Reyesche Methode einfacher, drittens ist eine sehr viel exaktere Trennung des Fibrinogens von den Globulinen durch dieselbe gegeben, wenn allerdings auch die obere Fällungsgrenze des Fibrinogens der unteren der Globuline sehr nahe steht bezw. mit derselben übereinstimmt, wenn man nur schwache Verdünnungen anwendet.

Reye ging in der Weise vor, dafs er zu 2 ccm Plasma 1,0, 1,1 etc. gesättigte Ammoniumsulfatlösung hinzufügte und die Flüssigkeitsmenge durch destilliertes Wasser auf 10 ccm ergänzte.

Er prüfte also:

1. 2 ccm Plasma + 1 ccm ges. Ammonsulfatlösung + 7 ccm Aqu. dest.
2. 2 ccm Plasma + 1,1 ccm ges. Ammonsulfatlösung + 6,9 ccm Aqu. dest. etc.

Hierbei fand sich, dafs die untere Fällungsgrenze des Fibrinogens für Pferdeblutplasma bei Zusatz von 1,3 ccm — 1,7 ccm Ammoniumsulfatlösung lag, die obere Fällungsgrenze bei cirka 2,8 ccm. Bei grofser Verdünnung begann die Globulinausscheidung stets erst, nachdem die Fibrinogenausfällung beendet war. Reye kommt zu dem Resultat, dafs bei starker Verdünnung für das Pferdeblutplasma die obere Fällungsgrenze des Fibrinogens bei 2,8 liegt, während die Globulinausfällung erst bei 2,9 beginnt. — Reye untersuchte aufser Plasma verschiedene Flüssigkeiten: Eiweifsharne, Ascitesflüssigkeit, ferner Blutegelextraktlymphe und Peptonlymphe. — Im Blutserum fand er einen Körper in geringer Menge, der in seinen Fällungsgrenzen mit dem Fibrinogen übereinstimmte. Reye selbst hat keine Untersuchungen darüber angestellt, inwieweit dieser Körper mit dem von Hammarsten gefundenen Fibrinoglobulin übereinstimmt.

Es sollte dies weiteren Untersuchungen vorbehalten sein, die ich sofort nach Abschlufs der Reyeschen Dissertation in dem Laboratorium von Herrn Professor Hofmeister vornahm. Es

geschah dies im Winter 1897/98; aus verschiedenen Gründen war es mir nicht möglich, diese Untersuchungen, die ich im Winter 1898/99 noch ergänzte, früher zu veröffentlichen. Es ist dies insofern bedauerlich, als Hammarsten durch Reyes Arbeit zu dem Glauben verleitet wurde, Reye bezweifle die Richtigkeit seiner Untersuchungen über Fibrinoglobulin. Lediglich zu einer neuerlichen Prüfung der Hammarstenschen Angaben mit Hülfe der neuen Methode wollte Reye auffordern, da es immerhin auffallend war, dafs Fibrinogen und Fibrinoglobulin dieselben Fällungsgrenzen haben sollten und zugleich angenommen werden sollte, dafs das Fibrinoglobulin ein Spaltungsprodukt des Fibrinogens sei. Ich bedauere aufrichtig, dafs sich Hammarsten durch die Worte Reyes verletzt gefühlt hat, doch hoffe ich, das Mifsverständnis aufgeklärt zu haben.

Sofort nach Abschlufs der Reyeschen Arbeit ging ich an die Vergleichung des durch Ammoniumsulfat aus dem Plasma dargestellten Fibrinogens und des Körpers, den man auf dieselbe Weise aus dem Serum gewann, und von dem vermutet werden durfte, dafs er dem Fibrinoglobulin Hammarstens entsprach. Ich stellte mir das Fibrinogen in der Weise dar, dafs ich es in folgendem Verhältnis fällte: 2,6 gesättigte Ammoniumsulfatlösung + 2,0 Plasma + 5,4 Aqua destillata. In derselben Weise ging ich mit dem Serum vor, nur stellte ich später die Verdünnung mit Wasser nicht her, da dieselbe hier nur bei quantitativen Versuchen nötig ist, und ich durch die Verdünnung ganz ungeheure Flüssigkeitsmengen erhalten haben würde, falls ich eine quantitativ genügende Ausbeute erreichen wollte.

Die Fällungsgrenzen des Fibrinogens und Fibrinoglobulins habe ich wie Reye zunächst wiederholt bestimmt. Ich hatte mit Reye gut übereinstimmende Resultate, die Fällungsgrenzen des Fibrinogens liegen zwischen 1,3 und 2,9 bei Pferdeblutplasma, das ich zu meinen Versuchen stets benutzte. Zur Herstellung eines reinen Fibrinogens bezw. Fibrinoglobulins (aus Pferdeblutserum) benutzte ich die Fällung mit 2,6 Ammoniumsulfat, weil es mir darauf ankam, ein möglichst reines und doch reichliches Präparat zu erhalten. Bei 2,6 tritt noch keine Globulinausfällung ein, wenigstens habe ich in meinen Vorversuchen eine solche nicht konstatieren können. In dem einen der Reyeschen Versuche — bei weniger stark verdünntem Plasma — trat allerdings schon bei 2,4 die erste Andeutung von Globulinausfällung auf. Doch darf dieser vereinzelte Befund wohl

unberücksichtigt bleiben, da ich die stärkere Verdünnung wählte. Ich konnte nicht viel weniger als 2,6 hinzusetzen, weil ich die quantitative Ausbeute des Fibrinogens nicht zu sehr beschränken durfte.

Das ausgefällte Fibrinogen wurde auf dem Filter gesammelt, dann gelöst, von neuem gefällt und wiederum gelöst. Ich bestimmte wiederholt den Gerinnungspunkt des Fibrinogens aus Plasma, ich fand ihn stets zwischen 51° und 54°; in einigen Fällen begann die erste Trübung der Lösung auch schon bei 49°. Ich bestimmte ebenso den Gerinnungspunkt des aus dem Serum dargestellten Körpers, des Fibrinoglobulins, und fand denselben in vielfachen Versuchen zwischen 62° und 66° liegend. In den meisten Versuchen lag derselbe bei 64°.

Ganz zweifellos hatten also die mit gleichen Ammoniumsulfatmengen erhaltenen Produkte, das Fibrinogen einerseits, das Fibrinoglobulin andererseits, verschiedene Gerinnungstemperaturen. Das Produkt aus dem Serum stimmte in seiner Gerinnungstemperatur mit derjenigen des Fibrinoglobulins überein, wir durften also annehmen, diesen Körper vor uns zu haben. Um mich dessen zu vergewissern, machte ich folgenden Versuch: Ich stellte reine Fibrinogenlösung aus Plasma (Lösung A) und reine Fibrinoglobulinlösung aus Serum (Lösung B) mit Hülfe der angegebenen Ammoniumsulfatausfällung dar. Dann setzte ich zu beiden Lösungen Ferment. In der Lösung A trat typische Gerinnung ein, Lösung B gerann nicht. Also auch in dieser Hinsicht stimmte der aus dem Serum dargestellte Körper mit dem Fibrinoglobulin überein. Ich kam also zu einer Bestätigung der Resultate Hammarstens, dafs Fibrinogen und Fibrinoglobulin verschiedenartige Eiweifsstoffe seien. Da das Erscheinen dieses Aufsatzes sich leider verzögert hat, so hat Hammarsten bereits die Gerinnungstemperaturversuche des aus dem Serum mit Hülfe von Ammoniumsulfat dargestellten Fibrinoglobulins selbst veranstaltet und gezeigt, dafs dasfelbe eine Gerinnungstemperatur von 66—68° besitzt. Dies ist ungefähr das Gleiche, was ich auch gefunden habe.

Durch meine Versuche war die Differenz des Fibrinogens und Fibrinoglobulins im Sinne Hammarstens erwiesen. Hier möchte ich erwähnen, dafs Spiro noch eine Differenz in der Zusammensetzung zwischen Fibrinogen und Fibrinoglobulin fand, eine Thatsache, die er mir freundlichst gestattete, in diesem Zusammenhange zu erwähnen. Fibrinogen enthält nur wenig

Glykokoll, dagegen fand Spiro, dafs Fibrinoglobulin sehr reich an Glykokoll genannt werden kann.

War so eine Verschiedenheit des Fibrinogens und Fibrinoglobulins gegeben, so war es jetzt die Aufgabe, über das Verhältnis dieser beiden Körper zu einander ins klare zu kommen. Hammarsten hat zwei Möglichkeiten gelassen. Entweder ist das Fibrinoglobulin ein Spaltungsprodukt des Fibrinogens bei der Gerinnung, oder es ist ein schon in der gerinnenden Flüssigkeit vorhandener Körper, vielleicht „ein Rest des in Lösung gebliebenen Fibrins". Endlich könnte man daran denken, dafs das Fibrinoglobulin ein Eiweifskörper sei, der überhaupt nichts mit der Gerinnung zu thun hat. Hammarsten entscheidet sich nicht mit Sicherheit für eine der beiden von ihm in Betracht gezogenen Möglichkeiten, doch will es mir scheinen, dafs er in seiner letzten Arbeit die zweite Möglichkeit für wahrscheinlicher hält.

Ich habe folgende Versuchsreihe angestellt, die ich hier etwas ausführlicher mitteilen möchte.

Ich filtrierte Oxalatplasma. In der klaren Flüssigkeit bestimmte ich die Temperatur der ersten Gerinnung, also den Gerinnungspunkt des Fibrinogens. Ich fand in:

Versuch	I.	Erste Gerinnung	bei 52°
		Völlige „	„ 54°
„	II.	Erste „	„ 51°
		Völlige „	„ 54°
„	III.	Erste „	zwisch. 51° u. 52°
		Völlige „	„ 53° u. 54°

Es lag also der Gerinnungspunkt zwischen 51° und 54°.

Ich fällte nun Fibrinogen aus Plasma in gewohnter Weise mit Ammoniumsulfat.

Im Filtrat bestimmte ich den Gerinnungspunkt (also den des Globulins). Ich fand:

I.	Leichte Trübung . . .	bei 61°
	Erste Gerinnung . . .	„ 68°
	Vollständige Gerinnung	„ 70°
II.	Leichte Trübung . . .	„ 58°
	Erste Gerinnung . . .	„ 68°
	Vollständige Gerinnung	„ 70°
III.	Erste Gerinnung . . .	„ 65°
	Vollständige Gerinnung	„ 70°

Es läfst sich hieraus ersehen, dafs ein globulinähnlicher Körper mit niedriger Gerinnungstemperatur in dem Filtrat enthalten war. Das reine Globulin hat eine Gerinnungstemperatur von ca. 78°.

In der reinen Fibrinogenlösung, die ich durch Ausfällen mit Ammoniumsulfat erhalten hatte, bestimmte ich zunächst wiederum den Gerinnungspunkt, den ich bei 56° fand. Dann erwärmte ich die Lösung auf 60° und filtrirte den entstandenen Fibrinogenniederschlag ab. Das Filtrat erwärmte ich auf 70°. Es blieb bis zu dieser Temperatur völlig klar. Bei 70°—72° trat Trübung ein. Entweder war also ein globulinähnlicher Körper in der Fibrinogenlösung noch enthalten oder er hat sich beim Erwärmen aus dem Fibrinogen gebildet. Die erste Möglichkeit ist wahrscheinlicher, besonders wenn man bedenkt, dafs unter Umständen bei 2,4 Ammoniumsulfatzusatz schon Globulintrübung beginnt.

Ich versetzte endlich die reine Fibrinogenlösung mit Ferment. Nach der Gerinnung prefste ich das Fibrin aus. Ich bestimmte dann den Gerinnungspunkt des Filtrates und fand ihn zwischen 61° und 63°. Ich erhitzte bis 65°, filtrierte und fand im Filtrat bei 65° wiederum Gerinnung. Hiermit hatte ich also den Versuch wiederholt, den Hammarsten zur Darstellung des Fibrinoglobulins angegeben hat.

Diese Versuchsreihe ist beachtenswert, wenngleich sichere Schlüsse aus derselben nicht zu ziehen sind, zumal wir über den Vorgang der Hitzekoagulation ebensowenig ausreichend orientiert sind, wie über die Fermentgerinnung.

Ich fand also, dafs in dem Filtrate des Plasmas nach Ausfällen des Fibrinogens ein Eiweifsstoff enthalten ist, der zwischen 61° und 65° eine Trübung ergiebt. — In der durch Erwärmen bis 60° von Fibrinogen befreiten Fibrinogenlösung war noch ein Eiweifsstoff vorhanden, der jedenfalls nicht ohne weiteres als Fibrinoglobulin angesehen werden kann. Bei dem Gerinnungsversuch endlich wurde im Filtrat Fibrinoglobulin nachgewiesen. — Das Resultat des ersten und dritten Versuches zusammengehalten scheint die Ansicht zu stützen, dafs das Fibrinoglobulin präexistiert, nicht als Spaltungsprodukt aus dem Fibrinogen entsteht. Ich verweise hier auf die Auseinandersetzungen Hammarstens. Der zweite Versuch könnte gegen die Präexistenz sprechen. Es fand sich in der Lösung ein Globulin von 70° Gerinnungstemperatur. Dieses darf nicht ohne weiteres mit dem Fibrino-

globulin identifiziert werden. Zwischen 60° und 70° blieb die Lösung nach Ausfällung des Fibrinogens klar. Es ist aber der Versuch nicht beweisend, weil sehr wohl beim Ausfällen des Fibrinogens durch Erwärmen eine Spaltung stattfinden kann, so dafs das Fibrinoglobulin nicht seinen durch andere Methoden gefundenen Koagulationspunkt bewahrt. — So sind die vorliegenden Untersuchungen noch nicht ausschlaggebend und die sichere Unterscheidung von Fibrinogen und Fibrinoglobulin ist noch nicht möglich. Die Frage: sind es zwei Körper verschiedener Konstitution, läfst sich noch nicht befriedigend beantworten. Eine Zeitlang glaubte ich mit Hülfe des Chamberleinfilters zu einer gewissen Entscheidung kommen zu können. Diese Erwartung täuschte mich. Da sich aber bei den Versuchen mit dem Chamberleinfilter Resultate ergaben, die in anderer Beziehung interessant und einer Besprechung wert erscheinen, so will ich dieselben hier behandeln.

Zunächst stellte ich mir eine reine konzentriertere Lösung von Fibrinogen dar. Dieselbe war eiweifsartig getrübt und stark opalescierend. Ich filtrierte unter einem Druck von 7 Kilogrammetern. Stets habe ich bei diesen Versuchen für jede einzelne Filtration eine frische Thonkerze benutzt, die ich dadurch reinigte, dafs ich zunächst gröfsere Mengen Aqua destillata durch dieselbe filtrierte. In meinen Versuchen mit Fibrinogenlösung filtrierte eine wasserhelle Flüssigkeit, in dem Filtrat war kein Eiweifs enthalten, also war das Fibrinogen zurückgehalten. Man konnte nachweisen, dafs das Fibrinogen einen festen Überzug über die Thonzelle bildete, der sich mit dem Messer abkratzen liefs.

Anders als Fibrinogen verhielt sich aus Plasma dargestelltes Globulin. Ich nahm gereinigte Globulinlösung, die makroskopisch dieselben Eigenschaften wie Fibrinogenlösung hatte, wie diese opalescierte. Beim Filtrieren dieser Lösung durch die Thonkerze erhielt ich ein wasserhelles Filtrat, das jedoch reichlich Globulin enthielt, so dafs — wenn überhaupt — nur Spuren von demselben im Filter zurückgehalten sein konnten. Ich bestimmte nach dem Filtrieren die Gerinnungstemperatur des Filtrats zu 78°. Im Gegensatz zu Fibrinogen ging Globulin durch das Filter.

Durch das verschiedene Verhalten von Fibrinogen und Globulinlösung kam ich auf den Gedanken, ob sich möglicherweise das Chamberleinfilter zur Trennung von Fibrinogen und Globulin in Plasma und ähnlichen Flüssigkeiten benutzen liefse. Ich filtrierte daher klares Oxalatplasma. Dasselbe hatte eine

rötlich gelbe Färbung. Als Filtrat erhielt ich eine wasserklare Flüssigkeit, in der sich gar kein Fibrinogen, ferner Globulin und Albumin nur spurweise nachweisen liefsen. Dagegen war der in dem Plasma vorhandene Traubenzucker in dem Filtrat nachzuweisen. Auf die Bedeutung dieses Versuches nach anderer Richtung werde ich noch zurückkommen.

Jetzt möchte ich über meine Versuche mit dem Chamberleinfilter weiter berichten.

In derselben Weise wie Plasma filtrierte ich Serum von Pferdeblut. Ich erhielt als Filtrat eine rötliche Flüssigkeit, in der ich reichlich Albumin und Globulin nachweisen konnte. Ebenso war im Filtrat Fibrinoglobulin vorhanden. Dasselbe war also durch das Filter gegangen. Die Eiweifsstoffe des Serums waren also sämtlich durch das Filter gegangen, die des Plasmas nicht! Um auszuschliefsen, dafs dieser Befund durch die Verschiedenheit der Thonkerzen bedingt sei, filtrierte ich durch dieselbe Kerze, durch die soeben die Serumalbumine glatt hindurchgegangen waren, Plasma. Im Filtrat des Plasmas war wiederum Globulin und Albumin spurweise, Fibrinogen gar nicht nachzuweisen. — Ich bildete mir nun zunächst die Vorstellung, dafs Fibrinogen die Poren des Filters verstopft und auf diese Weise den Durchtritt der anderen Eiweifsstoffe des Plasmas annähernd verhindert. Im Serum ist kein Fibrinogen enthalten, es konnten also die Eiweifsstoffe durch das Filter gehen. Ich hatte mich ja vorher überzeugt, dafs Globulin ohne Anstand hindurchgeht. Dieser Befund schien mir auch dafür zu sprechen, dafs Fibrinogen und Fibrinoglobulin verschiedene Körper seien, da sie sich offenbar verschieden verhielten. Ich prüfte daher das Verhalten reiner Fibrinoglobulinlösungen. Ich mufs jedoch hervorheben, dafs bei wiederholten Kontrollversuchen mir es einmal begegnete, dafs auch die Eiweifsstoffe des Serums in der Thonkerze zurückgehalten wurden. Es kann das mit der Konzentration des Fibrinoglobulingehaltes des Serums zusammenhängen oder mit der ungleichen Weite der Kerzenporen, die sicherlich bei diesen Versuchen leider sehr in Betracht kommt.

Bei meinen Versuchen, reine Fibrinoglobulinlösung durch das Chamberleinfilter zu filtrieren, hatte ich keine konstanten Resultate. Schickte ich Serum zuerst durch das Filter und stellte dann aus dem Filtrat Fibrinoglobulin dar, so erhielt ich stets ein Präparat, das ich wieder ohne Verlust durch das Chamberleinfilter geben konnte. Stellte ich dagegen Fibrinoglobulin direkt

aus dem Serum dar und schickte diese Lösung dann durch das Chamberleinfilter, so war in dem Filtrat kein Fibrinoglobulin mehr nachzuweisen. Es verhält sich also in diesem Falle das Fibrinoglobulin wie das Fibrinogen. Eine Unterscheidung von Fibrinogen und Fibrinoglobulin läßt sich auf diese Weise also nicht mit Sicherheit finden. Ich will mich hier nicht auf einen Erklärungsversuch dieser Befunde einlassen, mir scheinen hier weitere Untersuchungen notwendig.

Im Gerinnungspunkt ist jedenfalls ein sehr konstantes Unterscheidungsmerkmal zwischen Fibrinogen und Fibrinoglobulin gegeben. Wenn man sich reine Lösungen dieser beiden Körper darstellt und, nachdem man sie durch wiederholtes Ausfällen und Lösen gereinigt hat, die Lösungen zur Befreiung vom Salzgehalte dialysiert, so bleibt der Gerinnungspunkt bei beiden derselbe. Ich habe sodann mit den durch Dialyse gereinigten Lösungen Ferment-Gerinnungsversuche angestellt und dabei die Gerinnung des Fibrinogens, die Ungerinnbarkeit des Fibrinoglobulins bestätigen können.

Ich will die eben berührten Unterschiede einerseits, die gleichen Eigenschaften andererseits von Fibrinogen und Fibrinoglobulin zusammenstellen:

	Fällungsgrenzen	Gerinnungs-temperatur	Glykokoll-gehalt	Ferment-zusatz	Chamberleinfilter
Fibrinogen	Fällung durch Ammoniumsulfat im Verhältnis 2,6 gesättigte Ammoniumsulfatlösung: (2 ccm Mutterflüssigkeit + 5,4 ccm Aq. dest.). — Fällungsgrenzen 1,3—2,8 Ammoniumsulfatlösung	In reiner Lösung 52°	Enthält wenig Glykokoll	Gerinnt zu Fibrin nach Fermentzusatz	Fibrinogen in Plasma und reiner Lösung wird durch das Chamberleinfilter zurückgehalten
Fibrinoglobulin	desgl.	64°	Enthält viel Glykokoll (Spiro)	Gerinnt nicht	Wird im allgemeinen nicht zurückgehalten
	Gleichheit	Verschiedenheit			

Bestimmte Folgerungen über das Verhältnis von Fibrinogen und Fibrinoglobulin lassen sich aus dem Vorstehenden nicht ableiten; auch Hammarsten hat es noch offen gelassen, ob das Fibrinoglobulin als ein Rest „gelösten Fibrins“ zu betrachten ist, oder selbständig als Eiweifskörper sui generis, wenn ich so sagen darf, aufzufassen ist. Ist aber diese Vorfrage nicht gelöst, so läfst sich jedenfalls nicht sagen, ob der Vorgang der Gerinnung als hydrolytische Spaltung aufzufassen ist oder als intramolekulare Umlagerung.

Ich möchte jetzt noch einige Bemerkungen an den Versuch des Plasmafiltrierens durch das Chamberleinfilter knüpfen. Derselbe ist dadurch aufserordentlich interessant, dafs man in ihm ein Analogon der Eiweifsretention durch die Nieren sehen kann. Wie der normale Harn kein Eiweifs enthält, so enthielt auch das Chamberleinfiltrat des Plasmas kein Eiweifs. Selbstverständlich liegt es mir völlig fern, den Vorgang in den Nieren mit der Filtration durch das Chamberleinfilter vergleichen zu wollen. Nur das eine läfst sich sagen. Wir können auf mechanische Weise Bedingungen schaffen, durch welche völlig gelöste Eiweifskörper des Plasmas aus diesem bei einem Filtrationsprozesse ausgeschieden werden. Nach dieser Überlegung kann man sich leichter denken, dafs die Bedingungen in den Nieren, die eine solche Filtration des Blutplasmas in den Nieren erlauben, wie es die Harnabscheidung darstellt, auch auf physikalischen Vorgängen beruhen werden, die wir vielleicht später erkennen können. Wir müssen das hervorheben gegenüber den Anschauungen des Neovitalismus.

Worauf die Retention der Eiweifsstoffe im Plasma durch das Chamberleinfilter beruht, läfst sich durch Vergleich des Verhaltens der verschiedenen Eiweifslösungen finden. Wir sahen, dafs reine Fibrinogenlösung nicht durch die Kerze geht, wohl aber reine Globulinlösung. Das Fibrinogen verstopft die Poren, auf diese Weise werden auch die übrigen Eiweifsstoffe beim Filtrieren des Plasmas zurückgehalten. Freilich ist auffallend, dafs der Zucker trotzdem gut filtrierte. Es liegt nahe, daran zu denken, ob man hier nicht eine Erscheinung physikalischer Selektion im Sinne Spiros vor sich hat.

Der Vergleich der Verhältnisse beim Filtrieren durch das Chamberleinfilter und der Nierensekretion läfst sich noch in einer Richtung ausdehnen. Wie das Fibrinogen nicht durch das Chamberleinfilter geht, so wird auch Fibrinogen fast nie im Harn gefunden, aufser wenn derselbe Blut enthält.

Es bliebe mir noch übrig, zu erwähnen, dafs ich wiederholt Transsudate und Exsudate, die mir vom Strafsburger pathologischen Institut zur Verfügung gestellt wurden, sowie Eiter auf ihren Gehalt an Fibrinogen untersucht habe. Ich war nicht in der Lage, Fibrinogen durch die fraktionierte Fällung mit Ammoniumsulfat in diesen Flüssigkeiten nachzuweisen.

Ich will mich auf diese Versuche nicht näher einlassen. Offenbar sind sie von grofser Wichtigkeit auch für die Morphologie der Gerinnung. Wenn es thatsächlich wiederholt nicht gelingt, im Eiter Fibrinogen nachzuweisen oder aus demselben solches zu erhalten, so würde das für die Anschauungen über die Wichtigkeit der weifsen Blutkörperchen von schwerwiegender Bedeutung sein. Doch will ich auf meine Versuche zunächst keinen Wert legen, ich hoffe, dafs es mir jetzt vergönnt sein wird, meine Untersuchungen fortzusetzen.

Zweiter Teil.

Zur Morphologie der Gerinnung.

Die Rolle und die Bedeutung der roten Blutkörperchen bei der Gerinnung.

(Aus dem pathologisch-anatomischen Institut der Universität Heidelberg, Geheimrat Professor Arnold.)

Drittes Kapitel.

Die Anschauungen über die Morphologie der Gerinnung bis zur Entdeckung der Blutplättchen.

Die makroskopische Morphologie der Gerinnung ist, wie leicht einzusehen, sehr alt. Man konnte sie bei jedem Blutverlust beobachten. Sie erlangte schon im Altertum eine gewisse Wichtigkeit, da bekanntlich schon die alten griechischen Ärzte den Aderlafs übten. Im Mittelalter und nach dem Wiedererwachen der Wissenschaft im 16. Jahrhundert war die Unterscheidung des Blutkuchens von dem ausgepreſsten Serum allgemein bekannt. Eine einigermafsen auf naturwissenschaftlicher Basis stehende Theorie der Gerinnung war jedoch noch nicht möglich. Man nahm im allgemeinen mit Hippokrates und Galen an, dafs im cirkulierenden Blut „Fibrae" existierten, die man dann im Blutkuchen nach der Gerinnung wiederfände. Die feinere Morphologie der Gerinnung konnte natürlich erst erforscht werden, nachdem man die Histologie des Blutes etwas eingehender erkundet hatte. Ebenso war es unmöglich, über die chemischen Vorgänge sich eine Vorstellung zu bilden, ehe die Grundlagen der Chemie gegeben waren. So ist es nicht nötig, wenn wir die mikroskopische Morphologie der Gerinnung darstellen wollen, weit über das neunzehnte Jahrhundert zurückzugreifen. Über die wichtigsten Gerinnungstheorien habe ich bereits in dem chemischen Teile das Nötige gesagt.

Ehe ich jedoch die Arbeiten anführe, welche als die Grundlagen unserer jetzigen Anschauungen über diese Fragen anzusehen sind, sei es mir gestattet, eine kurze Abschweifung zu geben. Ich fand bei meinen Studien über die Anschauungen betreffs der Histologie des Blutes in vergangenen Jahrhunderten so interessante Angaben, dafs ich dieselben kurz hier wieder-

geben möchte, da sie in gewisser Hinsicht Beziehungen zu unserem Thema erkennen lassen und zugleich nicht allgemein bekannt sein dürften. In der Darstellung der folgenden Zeilen halte ich mich hauptsächlich an die Physiologie Hallers, in der sich eine Menge von Litteraturangaben aus der früheren Zeit finden.

Die roten Blutkörperchen sind von Malpighi im Jahre 1665 entdeckt worden. Etwas später, am 15. August 1673, nach dem Zeugnis Hallers, beobachtete Leeuwenhoek dieselben und beschrieb sie in den folgenden Jahren genauer. — Malpighi hatte die Blutkörperchen anfangs für Fettkügelchen gehalten, Leeuwenhoek hatte sich bereits die Frage vorgelegt, ob man die Blutkörperchen in kleinere Teile zerlegen könne. Thatsächlich sah er: „globulos ex sex aliis compositos aliosque trigesimae sextae parti sphaerulae sanguineae aequales." Er nahm eine Beziehung der „chyli globuli" zu den roten Blutkörperchen an, er beobachtete in Chylus und Milch Kugeln, welche dem sechsten Teil eines Blutkörperchens gleich waren. — Es ist nicht leicht, nach den Mitteilungen zu beurteilen, ob er und die folgenden Schriftsteller Haufen von Blutkörperchen für eine gröfsere Einheit hielten und in wiefern weifse und rote Blutkörperchen durcheinander geworfen wurden. — Am Anfang des 18. Jahrhunderts war eine auf diese Beobachtung Leeuwenhoeks aufgebaute Theorie von Boerhave allgemein angesehen und berühmt „esse nempe in sanguine globulos rubros, molecularum, quae in humanis humoribus reperiantur, maximos: eos globulos ex sex serosis sphaerulis compactis nasci inque eiusdem iterum generis sphaerulas resolvi. Porro globulum serosum, flavum, sive secundi generis componi ex lymphaticis pellucidis sphaerulis, inque easdem iterum comminui; in rubro itaque globulo ex sex serosis et triginta sex lymphaticis globulos coalitos contineri. Verum neque his limitibus divisionem globulorum terminari: licet oculorum acies ultra nihil separet. Nam longo procul dubio ordine globulum etiam lymphaticum ex minoribus et invisibilibus multarum serierum sphaerulis componi, omnium vero ultimum et tenuissimum globulum esse qui fluidum constituat, spirituum nomine notius. Sua vero singulis globulorum seriebus et propria vasa esse, arteriosi generis venosique: serosas nempe et lymphaticas arterias venasque et perspirantia demum vascula et spiritualia".

Man sieht, dafs unsere Vorfahren im Aufbauen kühner Hypothesen uns mindestens gleich waren! Es fehlte allerdings nicht an Stimmen, die sich gegen diese von Boerhave und

anderen vertretenen Anschauungen aussprachen. So waren Johannes Tabor, ein nur wenig bekannter Autor und Lancisi (1654 bis 1720) anderer Ansicht, besonders aber Baptista Senac (1693 bis 1770). Haller (1760) nahm nach eigenen Experimenten an, dafs es aufser den roten Blutkörperchen keine körperlichen Elemente des Blutes gebe. „Praeter globulos rubros unius classis et magnitudinis nullam in sanguine indigenam sphaerulam reperiri." Es bleibt unsicher, welche Gebilde zur Aufstellung der Leeuwenhoek-Boerhaveschen Theorie geführt haben. Jedenfalls beruhte sie auf unzureichender Beobachtung, was durch die Unvollkommenheit der Instrumente damaliger Zeit erklärt wird. Diese Unvollkommenheit war noch Ende des 18. Jahrhunderts und Anfang des 19. so grofs, dafs eine so einfache Frage, wie die nach der Gestalt der roten Blutkörperchen, lebhafte Meinungsverschiedenheiten erregte. So glaubte ein so ausgezeichneter Beobachter wie Haller, dafs die roten Blutkörperchen bei allen Tieren in gleicher Weise kreisförmig seien. Diese Lehre blieb lange die herrschende. Noch 50 Jahre später bei Treviranus finden wir die Angabe, dafs man im Blute unter dem Mikroskop Kügelchen sehe, „die bey allen Tieren von einerley Gestalt, doch bei den Amphibien und Fischen etwas gröfser als bey den Säugetieren und Vögeln sind". Rudolphi giebt dagegen an, dafs man bei Beobachtung des Blutstromes am lebenden Tiere (Kaltblüter) „runde oder elliptische" dunklere Körperchen (Blutkügelchen oder Blutbläschen) wahrnehme. Rudolphi fand bei der mikroskopischen Untersuchung des Blutes, dafs die Blutkörperchen rot seien, daneben erschienen einzelne gelblich oder weifs. Auf diesen Umstand führt er den Irrtum Leeuwenhoeks zurück, dafs jedes rote Blutkörperchen aus sechs gelben, das gelbe Körperchen aus sechs weifsen bestehen solle. Die Leeuwenhoeksche Theorie wird auch noch von Prochaska besprochen und zurückgewiesen. Sie hat also $1^1/_2$ Jahrhunderte in Diskussion gestanden.

Kehren wir nach dieser Abschweifung zu unserem Thema zurück. Um die Wende des 18. Jahrhunderts und Anfang des 19. war die Lehre allgemein verbreitet, dafs der Faserstoff sich in gelöstem Zustande im Blute befinde. Zwar gab es viele, zum Teil auch noch frühere Schriftsteller, die gegen die Existenz der „Fibrae" im Blute im Sinne Hippokrates' und Galens, also so zu sagen präformierter Fasern, sich mit Energie erklärten. So Haller und vor ihm Borelli und Boerhave. Dagegen ist

der Gedanke, daſs der Faserstoff gelöst im Blute vorhanden ist, am Anfang des 19. Jahrhunderts allgemein, die Lehrbücher dieser Zeit sprechen darüber als bekannte Thatsache. Auch wird vielfach die Parallele zwischen Faserstoff und Eiweiſs gezogen (Rudolphi, Treviranus).

Wie für so viele Abschnitte der Physiologie, so sind auch für die Lehre von der Gerinnung Johannes Müllers Ansichten von groſser Bedeutung [1]).

Das rote Koagulum des Blutes ist nach ihm „nur ein Gemenge von Faserstoff, der vorher aufgelöst war, und von Blutkörperchen". Müller folgte hierbei älteren Anschauungen von Berzelius. Auſserordentlich wichtig ist Johannes Müllers bekannter Versuch der Filtration von Froschblut geworden. Da das blutkörperchenfreie Filtrat gerann, so sah Johannes Müller darin einen Beweis, daſs der Faserstoff in gelöster Form im Blute präexistiere. „Ich freue mich, durch einen leichten Versuch in den Vorlesungen zeigen zu können, daſs Faserstoff im Blut aufgelöst ist, der wasserhell durch das Filtrum geht und dann gerinnt." (Johannes Müller, Physiol., Bd. I, S. 115.) Durch diesen Versuch widerlegte Johannes Müller die Anschauungen von Prévost und Dumas, welche die Gerinnung mit der Aggregation der roten Blutkörperchen in Zusammenhang gebracht hatten. Er bewies, „daſs der Faserstoff so gut wie das Eiweiſs in der Blutflüssigkeit wirklich aufgelöst ist". Offenbar enthält der Gedanke, daſs der Faserstoff im Blut aufgelöst existiere, daſs er ein Analogon des Eiweiſses sei, schon viel von der Wahrheit, die später durch die Darstellung des Fibrinogens

---

[1]) Liest man die Abschnitte über Physiologie des Blutes und der Gerinnung in Johannes Müllers Lehrbuch, so überrascht zunächst, daſs er als morphologische Elemente nur die roten Blutkörperchen angiebt. Für diese führt er den jetzt gebräuchlichen Namen „Blutkörperchen" ein, während vorher andere Bezeichnungen, besonders „Blutkügelchen" oder „Blutbläschen" üblich waren. Daſs Johannes Müller die weiſsen Blutkörperchen, die schon im 18. Jahrhundert von Hewson entdeckt waren, kannte, geht aus seiner weiteren Darstellung hervor, doch hielt er sie als Chyluskörperchen für fremde Bestandteile, die mit dem Chylus in das Blut gekommen seien, untersuchte daher wenig ihre morphologischen Veränderungen. Dagegen hat er die Morphologie der roten Blutkörperchen unter verschiedenen Bedingungen mit Hülfe des verbesserten Fraunhoferschen Mikroskops untersucht. Die Auflösung der roten Blutkörperchen, veranlaſst durch Wasser, verfolgte er unter dem Mikroskop; dieselbe war bereits Prochaska bekannt. Auch experimentierte er in der Weise, daſs er verschiedene Substanzen dem Blute zusetzte und die Veränderungen desselben hierbei mikroskopisch beobachtete. Er glaubte, daſs die roten Blutkörperchen eine bedeutende Rolle bei der Gerinnung spielen.

an das Licht gebracht wurde. Den Ausdruck „gelöster Faserstoff“ finden wir später häufig in den Arbeiten von Alexander Schmidt wieder.

Zu derselben Zeit, da durch Müller die Lehre von dem gelösten Faserstoff fest begründet wurde, finden wir auch schon Vertreter der Lehre, dafs der Faserstoff mit den körperlichen Elementen des Blutes in mehr oder weniger nahem Zusammenhange stände. Manche nahmen an, dafs die körperlichen Elemente des Blutes direkt aus Faserstoff zusammengesetzt seien, andere, wie die schon erwähnten Autoren Prévost und Dumas, nahmen wenigstens eine innige Beziehung der Blutkörperchen zu der Entstehung des Fibrins an. Letellier sah „in den farblosen Blutkörperchen Faserstoffpartikel, deren Gerinnung er unter dem Mikroskop beobachtet haben wollte“. So schreibt Virchow in seiner auch in historischer Hinsicht sehr interessanten Arbeit über den Faserstoff, die, in seinen „gesammelten Abhandlungen“ abgedruckt, leicht zugänglich ist, und auf die ich hier besonders verweise.

Es wurde die Ansicht, welche Beziehungen der Blutkörperchen zu dem Fibrin annahm, bedeutend durch die Beobachtung gestützt, dafs das Fibrin oft aus kleinen Körnchen zu bestehen schien. Dieses „körnige“ Fibrin ist wiederholt beschrieben. Hier möchte ich eine Stelle aus der Einleitung Heusingers zu Scudamores Werk anführen: Der Faserstoff besteht „wie die Muskelfaser aus aneinander geketteten Körnchen, wodurch die Meinung derer, welche glauben, dafs er von den Kernen der Blutkörner (d. h. Blutkörperchen) geliefert werde, an Wahrscheinlichkeit gewinnt, während ihn dagegen andere in dem Blutsero aufgelöst sein lassen [1])“. In dieser Zeit hatte man vielfach die Vorstellung, dafs die Moleküle des Fibrins getrennt schon im cirkulierenden Blute vorhanden seien und bei der Gerinnung aneinander träten, wie Virchow in seiner schon erwähnten Abhandlung angiebt [2]). Für diese Vorstellung ist ohne Zweifel die chemische Theorie von den Atomen und Molekülen mafsgebend gewesen.

---

[1]) Angaben über körnigen Faserstoff (Andral, Simon) s. Zimmermann, Virch. Arch. 18.

[2]) Virchow beginnt seine oben citierte Abhandlung mit folgenden Worten: „Nachdem man ziemlich allgemein darin übereingekommen ist, dafs bei der Gerinnung des Faserstoffs ein Aneinandertreten der vorher getrennten Moleküle des letzteren stattfindet, handelte es sich zunächst um die Entscheidung, ob diese Moleküle in den Grenzen des Sichtbaren lägen oder nicht.“

Eine zweite grundlegende Theorie wurde zu derselben Zeit ausgebaut und war auch auf die Lehre von der Gerinnung von Einfluſs, die Cellulartheorie. Sie regte vor allem die Forschung nach dem feineren Bau der Blutkörperchen, nach der Zelläquivalenz der roten Blutkörperchen an, Fragen, welche die Beziehungen der morphologischen Elemente zu der Gerinnung in den Hintergrund treten lieſsen. Eine direkte Beziehung des Zerfalls der Blutkörperchen zu der Gerinnung hat man in der folgenden Zeit nicht angenommen, obgleich Zerfallserscheinungen an roten und weiſsen Blutkörperchen vielfach bekannt wurden und zu den verschiedensten Schlüssen führten, wie wir im folgenden Kapitel sehen werden.

Das Verdienst, den Zerfall der Blutkörperchen in unmittelbare Beziehung zu der Blutgerinnung gebracht zu haben, kommt zwei Forschern zu, Mantegazza und Alexander Schmidt. Ohne Zweifel war es Alexander Schmidt, der den Zusammenhang des Zellzerfalls mit der Gerinnung besonders betont hat und die Studien hierauf lenkte. Er glaubte zunächst, daſs es die weiſsen Blutkörperchen allein seien, die die Gerinnung bewirkten. Neben Schmidt möchte ich Mantegazza nennen, der wohl unabhängig von ihm die Fibrinbildung auf eine Reizung der weiſsen Blutkörperchen zurückführte.

Mit den Ansichten Alexander Schmidts haben wir uns im ersten Kapitel genauer beschäftigt und dort schon seine Anschauungen über Morphologie der Gerinnung kennen gelernt, da dieselben aufs engste mit seinen chemischen Vorstellungen über den Gerinnungsvorgang verknüpft sind. Hier sei nur noch einmal darauf hingewiesen, daſs bezüglich der roten Blutkörperchen Schmidts Ansicht nicht frei von Widersprüchen ist, doch hat er in den letzten Jahren den Erythrocyten höhere Bedeutung zuerkannt als in seiner ersten Zusammenfassung aus dem Jahre 1876.

Die Beweise, die Schmidt und seine Schüler für die hervorragende Wichtigkeit der weiſsen Blutkörperchen bei der Gerinnung beibrachten, waren vorwiegend chemische. Ein strenger morphologischer Beweis, daſs die Leukocyten bei der Gerinnung zerfielen, wurde jedoch, wie Hauser treffend bemerkt, von Schmidt und seinen Schülern nicht erbracht.

Die Theorie Schmidts, seine Anschauungen über die Beteiligung der Zellen an der Gerinnung wurden von den Morphologen begierig aufgegriffen. Man bemühte sich auf ver-

schiedene Weise zu zeigen, dafs thatsächlich die weifsen Blutkörperchen bei der Gerinnung zu Grunde gingen. Da konnte es nun nicht ausbleiben, dafs die Schmidtsche Lehre zum Teil auf Widerspruch stiefs, war es doch nicht möglich, durch direkte Beobachtung den Zerfall der Leukocyten festzustellen. Es mufs jedoch hervorgehoben werden, dafs auch die, welche die Beteiligung der Leukocyten nicht annahmen, immer wieder auf die Schmidtsche Lehre zurückkamen.

Es waren besonders drei Forscher, welche die Lehre Schmidts bezüglich der Leukocyten annahmen und weiter ausbauten. Der Ausbau geschah in verschiedenen Richtungen, ein jeder dieser Forscher hat im Anschlufs an die Schmidtsche Lehre eine eigene Theorie begründet. Es stellte Loewit, durch seine Beobachtungen am Krebsblut dazu veranlafst, den Begriff der Plasmoschise auf, Weigert wurde der Entdecker der von Cohnheim so genannten Koagulationsnekrose, Hauser endlich, der sich am engsten an Schmidt anschlofs, fand die Gerinnungscentren. Besonders über Koagulationsnekrose ist eine eigene grofse Litteratur entstanden, und es würde viel zu weit führen, diese hier auch nur anzudeuten.

Ein neues Stadium für die Frage nach Beteiligung der morphologischen Elemente an der Gerinnung ist durch die Entdeckung der Blutplättchen geschaffen worden. Es war bis auf Arnolds Arbeiten noch nicht einwandsfrei dargethan, welche Stellung die Blutplättchen, diese eigenartigen Gebilde, in der Histologie einnehmen. Es bedarf daher wohl kaum der Rechtfertigung, wenn ich der Genese der Blutplättchen ein eigenes Kapitel widme, ehe ich im Anschlufs daran die neuesten Ansichten über die Beteiligung der Blutelemente bei der Gerinnung bespreche. Ich glaube um so mehr die Genese der Blutplättchen gesondert behandeln zu sollen, als ich eigene Untersuchungen in dieser Beziehung mitzuteilen habe, ferner weil die Besprechung der Blutplättchengenese und meines Standpunktes in dieser Hinsicht für das Verständnis der später mitgeteilten Untersuchungen notwendig erscheint.

Endlich habe ich noch zurückgreifend der Versuche zu gedenken, den roten Blutkörperchen den Hauptanteil an der Gerinnung zuzuschreiben. Vor allem ist hier neben den älteren Angaben von Heynsius (1870) Landois' Befund des Stromafibrins zu nennen (1874). Auf den Begriff und die Beobachtung des Stromafibrins komme ich bei meinen eigenen Untersuchungen noch zurück.

Die neueren Autoren, die den roten Blutkörperchen eine bedeutsame Rolle bei der Gerinnung zuschreiben, thun es dadurch, dafs sie die Blutplättchen von den roten Blutkörperchen ableiten, bezw. die Blutplättchen mit den Zerfallsprodukten der roten Blutkörperchen identifizieren und diesen Zerfallsprodukten Wichtigkeit bei der Gerinnung beimessen. Ich werde diese Angaben im nächsten Kapitel anführen.

Viertes Kapitel.

Die Genese der Blutplättchen.

Die Anschauung, dafs die weifsen Blutkörperchen in innigster kausaler Beziehung zu der Blutgerinnung ständen, hat lange die Gedanken der Forscher beherrscht, da trat 1882 Bizzozero auf und teilte seine Entdeckung der Blutplättchen mit, die er sofort mit der Gerinnung in Zusammenhang brachte. Hayem hatte schon vorher die gleichen Gebilde beschrieben, er hatte sie als Vorstufen der roten Blutkörperchen angesehen. Für die Rolle, die man später und bis zu diesem Jahre den Blutplättchen bei der Gerinnung beimafs und beimifst, ist jedoch nicht die früher erschienene Arbeit Hayems, sondern der Aufsatz Bizzozeros entscheidend geworden. Nach dieser Arbeit begann man überhaupt den Abschnürungsvorgängen an den roten sowohl als den weifsen Blutkörperchen mehr Aufmerksamkeit zuzuwenden und brachte ganz allgemein, dem Gedankengange Alexander Schmidts folgend, die Gerinnung mit einem Zerfall der Blutelemente in Zusammenhang. Nur darüber waren die Meinungen geteilt, welche Elemente zerfielen bezw. der Zerfall welcher Elemente bei der Gerinnung eine Rolle spielte. Man könnte in Bezug auf die Beteiligung der körperlichen Elemente an der Gerinnung folgende Möglichkeiten unterscheiden.

A. Der Zerfall der körperlichen Elemente ist wesentlich für die Gerinnung.

1. Die weifsen Blutkörperchen liefern durch ihren Zerfall die zur Fibrinbildung nötige Substanz.

2. Die roten Blutkörperchen liefern diese Substanz.

3. Die Blutplättchen liefern dieselbe.

a) Die Blutplättchen sind Gebilde sui generis und den weifsen und roten Blutkörperchen an die Seite zu setzen.

b) Die Blutplättchen stammen
   α) von den weifsen,
   β) von den roten Blutkörperchen

} liefern aber durch ihren Zerfall die fibringebende Substanz.

B. Der Zerfall der körperlichen Elemente hat mit der Fibringerinnung nichts zu thun. Das Fibrin ist als ein krystallartig ausgeschiedener Körper zu betrachten.

Diese Einteilung giebt einen Überblick über die Möglichkeiten der verschiedenen Ansichten. Thatsächlich hat jede Ansicht in älterer oder jüngerer Zeit ihre Verteidiger gefunden. Doch läfst sich eine Besprechung nach der oben angegebenen Einteilung nicht durchführen. Viele, welche die Gerinnung mit den weifsen Blutkörperchen in Zusammenhang bringen, leugnen zugleich nicht die Beteiligung der Blutplättchen, manche, welche die roten Blutkörperchen für die wichtigsten Gerinnungsfaktoren halten, führen zugleich die Blutplättchen auf die roten Blutkörperchen zurück und liefsen sich also sowohl unter Nr. 2 wie 3, b, β einreihen. Nicht klein ist endlich die Zahl der Forscher, welche, eine vermittelnde Stellung einnehmend, zugeben, dafs nicht nur die weifsen, sondern auch die roten Blutkörperchen an der Gerinnung beteiligt sind. Zur Übersicht ist jedoch die angeführte Tabelle gut zu gebrauchen.

So viel geht auf das deutlichste aus derselben hervor, dafs die Frage nach der Genese der Blutplättchen für die Gerinnungslehre von aufserordentlicher Wichtigkeit ist, dafs wir erst über diese Vorfrage eine Verständigung herbeigeführt haben müssen, ehe wir über die Beteiligung der verschiedenen körperlichen Elemente ein definitives Urteil abgeben können. Es bedarf daher keiner Rechtfertigung, wenn ich etwas genauer auf die Genese der Blutplättchen eingehe, zumal meine Arbeiten mich zu Anschauungen in dieser Beziehung geführt haben, die ich weiterhin darzulegen wünsche und die mit meinen Ansichten über Gerinnung in engem Zusammenhange stehen.

Der Name „Blutplättchen" ist erst durch Bizzozero gebraucht worden. Es ist aber fraglos, dafs schon vor Bizzozero und Hayem Gebilde im Blute gesehen worden sind, die den Blutplättchen Bizzozeros entsprachen. Nur fand — ob mit Recht oder Unrecht, bleibe zunächst unerörtert — nie eine Trennung der Blutplättchen von den Körnchen und Abschnürungsformen, die sich im Blute finden, statt; erst Bizzozero hat die Blutplättchen als „drittes Formelement" gleichwertig den roten und weifsen Blutkörperchen an die Seite gestellt. Inwieweit

andere Forscher dieser Ansicht folgen, werden wir später sehen.

Schon Leeuwenhoek hat offenbar neben den roten Blutkörperchen noch andere Gebilde im Blute wahrgenommen, wie im vorigen Kapitel erwähnt wurde. Hewson, der Entdecker der Leukocyten im Blut, sah gleichfalls Körnchen in demselben. Er beschrieb Partikelchen etwa von der Gröfse des Umbo der roten Blutkörperchen (cit. nach Zimmermann). Sehr unsicher sind die Angaben der folgenden Autoren bis in dieses Jahrhundert. Wir treffen in diesem Jahrhundert in den vierziger Jahren zuerst auf Mitteilungen, welche schliefsen lassen, dafs neben roten und weifsen Blutkörperchen noch andere Gebilde im Blute beobachtet wurden. Sehr zweifelhaft ist es nach den mir vorliegenden Notizen, ob Donné (Compt. rend. 1842) bereits blutplättchenähnliche Gebilde in seinen „globulins" beobachtet hat, wie viele Autoren (Lilienfeld, J. Arnold u. a.) annehmen. Donné sagt, dafs er „globulins" gesehen habe, die aus dem Chylus in das Blut gelangen: „Il existe dans le sang trois espèces de particules 1° les globules rouges . . . 2° les globules blancs . . . 3° les globulins du chyle." Und weiterhin: „Les globulins sont de petits grains n'ayant pas plus de $\frac{1}{300}$ de millimètre de diamètre et en tout semblables aux globulins du chyle." — Es ist aus dieser Mitteilung nicht ersichtlich, ob Donné thatsächlich die Blutplättchen und Blutkörnchen sah, und ob er die Körperchen, die er wahrnahm, für selbständige Gebilde hielt. Jedenfalls hat er die Blutplättchen, falls er sie sah, mit den Fettkörnchen des Chylus, die damals wohl bekannt waren, identifizieren wollen. Ob Gerber in seiner allgemeinen Anatomie mit den „freien Kernen" im Blute plättchenähnliche Gebilde meinte, entzieht sich meiner endgültigen Beurteilung, da mir das Werk leider im Original nicht zur Verfügung stand.

Sehr bestimmte Angaben finden sich dagegen in dem Lehrbuche von Fr. Arnold (1845). Arnold ist meiner Ansicht nach als derjenige Forscher zu bezeichnen, der zuerst einwandsfrei die kleineren Gebilde im Blut neben roten und weifsen Blutkörperchen beschrieben hat. Aus seinen Abbildungen geht meines Erachtens hervor, dafs er schon echte Blutplättchen beobachtete. Er ist auch insofern als ein Vorläufer von Bizzozero zu betrachten, als er, wie dieser, die Blutplättchen, seine „Elementarkörner", den roten und weifsen Blutkörperchen gleich-

berechtigt an die Seite stellt. Auf S. 181 lesen wir: „3. Blut. — Die gestalteten Teilchen des Blutes sind von dreierlei Art, man unterscheidet nämlich 1. Elementarkörner, 2. körnige, farblose Körper, ähnlich den Lymphkugeln, und 3. die geringten und gefärbten Blutscheiben. Die Elementarkörner des Blutes sind äufserst kleine Körperchen, die wie feine Pünktchen sparsam zwischen den eigentlichen Blutkörperchen verteilt sind; sie messen ca. $^1/_{1500}'''$ (die Gröfse der roten Blutkörperchen wird auf $^1/_{250}$ bis $^1/_{500}'''$ angegeben) und haben ein saturierteres Aussehen als die Elementarkörner des Milchsaftes.“ Arnold unterscheidet also präcis die Elementarkörner des Blutes von den im Chylus beschriebenen Körnchen.

Zweifellos hat auch Zimmermann schon echte Blutplättchen gesehen. Seine Anschauungen veröffentlichte er zunächst in Rusts Archiv (1846 bis 1848) und kam dann später, da er von Virchow mifsverstanden zu sein glaubte, im 18. Bande von Virchows Archiv ausführlich auf seine Entdeckung zurück. Zimmermann schliefst sich an ältere Versuche von Fr. Simon an (Anthropochemie, Nachtrag zum I. Band, cit. nach Zimmermann). Dieser beobachtete bereits in einer Mischung von Cyaneisenkalium und Blut eine Menge äufserst feiner Kügelchen und hielt dieselben für eine Ausscheidungsart des Faserstoffs. Zimmermann bestätigte die Simonsche Beobachtung und kam zu dem Schlufs: „Es existieren in jedem Blute die allermannigfaltigsten Übergänge vom kleinsten, anscheinend soliden Molekül bis zum vollständigen Bläschen von der Gröfse eines Zellenkerns oder eines kugelig gewordenen entfärbten Blutbläschens.“ Diese „Elementarkörperchen“ oder „Elementarbläschen“ stammen nach Zimmermann aus dem Lymphgefäfssystem. Er hält sie für Vorläufer der „Blutbläschen“, d. h. der roten Blutkörperchen, stellt also eine Ansicht auf, die Hayem, der Entdecker der „Hämatoblasten“, später verteidigt hat. — Zimmermanns Elementarkörperchen fanden wenig Beifall bei den Zeitgenossen, so sind seine Angaben in der Physiologie von Funke, ebenso auch von Virchow sehr abfällig besprochen. Dennoch enthielten sie neben manchem Phantastischen ohne Zweifel vieles Richtige, wie auch M. Schultze hervorhebt.

Ich bin auf Arnolds und Zimmermanns Angaben etwas ausführlicher eingegangen, weil sie die ersten sind, die sicher sich auf Blutplättchen und Blutkörnchen beziehen. In den folgenden Jahren treffen wir vielfach auf ähnliche Angaben; den

meisten Forschern, die Blut mikroskopisch untersuchten, fielen die Körnchen auf, und sie legten denselben mehr oder weniger Gewicht bei. Wahrscheinlich hat auch Virchow Gebilde, die später als Blutkörnchen etc. beschrieben sind, schon sehr früh gesehen. In einer aus dem Jahre 1846 stammenden Abhandlung giebt er an, dafs er „Molekularkörnchen und Körnchenzellen" in „erweislichen Blutgerinnseln" beobachtet habe. Körnchen und Körnchenhaufen, sowie auch Abschnürungen von roten und weifsen Blutkörperchen wurden in der folgenden Zeit wiederholt beobachtet. Aus dem Jahre 1856 stammt die Angabe Köllikers, dafs unter dem Einfluſs 15 bis 30 proz. Harnstofflösung gröfsere und kleinere Tröpfchen aus den roten Froschblutkörperchen austreten. Anfang der 60er Jahre werden Abschnürungen von den Blutkörperchen häufiger beschrieben. Die Formveränderungen der roten und weifsen Blutkörperchen wurden gleichzeitig von vielen Forschern studiert. Es erschien Rindfleischs höchst auffallende Arbeit (1863), in welcher er die Entstehung der Lymphocyten aus roten Blutkörperchen behauptete. In derselben Mitteilung finden wir Angaben über Abschnürungen von den roten Froschblutkörperchen. Nicht minder auffallend als Rindfleischs Studie ist für uns jetzt die Arbeit von Beale, die zweifellose Beobachtungen über Körnchen und Plättchen im Blut enthält, die Beale mit der Genese des Fibrins in Zusammenhang brachte. Zugleich leitete er sowohl weifse wie rote Blutkörperchen von diesen Körnchen ab, die er als „living or germinal matter" erklärte (1864). In das Jahr 1864 fällt auch Preyers Arbeit, der die Abschnürungen von den roten Froschblutkörperchen (und Salamanderblutkörperchen) in schönster Weise beschrieb und die von Rokitansky, Ecker u. a. falsch gedeuteten „blutkörperhaltigen Zellen" mit diesen Abschnürungsprodukten in Verbindung brachte. Zu gleicher Zeit beobachtete Klebs die Veränderungen der roten Blutkörperchen bei der Erwärmung; er stellte den Satz auf, dafs die roten Blutkörperchen in ruhendem Zustande scheibenförmig seien, aktiv dagegen maulbeerartig und endlich nach dem Tode kugelig. Rollet begann seine Untersuchungen an den roten Blutkörperchen, deren Formveränderungen er zumeist unter dem Einfluſs des elektrischen Stromes studierte.

Für das Studium der Abschnürungserscheinungen an den weifsen Blutkörperchen wurde wichtig, dafs man zu dieser Zeit den amöboiden Bewegungen des Protoplasmas erhöhte Aufmerk-

samkeit schenkte (Recklinghausen, Haeckel, Preyer). Auf die amöboiden Bewegungen bezieht sich auch die Arbeit, die für die Lehre vom dritten Formelement des Blutes von grofser Bedeutung wurde, nämlich die Mitteilung von Max Schultze über den heizbaren Objekttisch. Er beobachtete mit Hülfe desselben sehr genau die Veränderungen nicht nur der weifsen, sondern auch der roten Blutkörperchen. Er konstatierte, dafs diese bei stärkerer Erwärmung Formveränderungen und Abschnürungen erleiden. Ferner giebt er an, dafs er im normalen menschlichen Blute aufser Blutkörperchen von gewöhnlicher Gröfse solche von etwa halbem Durchmesser gesehen habe; zwischen beiden Formen existierten Übergänge. Endlich hebt er als normalen Blutbestandteil farblose Kügelchen hervor von 1 bis 2 μ Gröfse. Diese gruppieren sich oft zu Haufen. Schultze nimmt die Angaben Zimmermanns dadurch bis zu einem gewissen Grade wieder auf. Wenn auch weiterhin die Körnchenhaufen noch lange kein eingehendes Interesse fanden, so hat Schultze jedenfalls ihre Existenz zuerst ganz einwandsfrei nachgewiesen. Vor Schultze hatte sich Hensen mit den Zimmermannschen Körperchen beschäftigt. Er beobachtete, dafs sich diese bei Stehenlassen des Blutes in Salzlösung vermehrten, und erklärte sie daher für Kunstprodukte. Auch Roberts sah Abschnürungen von den roten Blutkörperchen unter dem Einflusse verschiedener Substanzen, besonders des Tannins, auftreten. In den folgenden Jahren haben verschiedene Forscher Körnchen vereinzelt oder in Haufen im Blute beobachtet. Gerade damals war der Streit, ob die roten Blutkörperchen Kerne besäfsen oder nicht, sehr lebhaft und regte zu vielfachen Untersuchungen an. Böttcher beschrieb 1867 Körnchenbildungen als Zerfallsprodukte der roten Blutkörperchen, Bettelheims Untersuchungen fallen in das Jahr 1868, Béchamps und Estors in das Jahr 1870. Die letzteren wurden durch ihre Befunde zu der Ansicht geführt, dafs die roten Blutkörperchen aus kleineren Teilen, von ihnen „Mikrozymata“ genannt, beständen. Ähnliche Beobachtungen machten Vanlair und Masius (1871), Osler und Schäfer (1873), Vulpian, Ranvier (1873). Lostorfer beschrieb 1872 kleine Körnchen im Blute von Syphiliskranken, die er als charakteristisch für diese Krankheit ansah. Stricker sah dieselben Körperchen auch bei anderen Krankheiten. Ebenso beobachtete Biesiadecki gleiche Gebilde, sah sie jedoch für Eiweifsniederschläge an, Wedl hielt sie für Fetttröpfchen, Köbner

für Wassertropfen, mit einer Eiweifshülle umgeben. Ferrier beschrieb Körperchen, die er für identisch mit den Lostorferschen Körperchen hielt, als Sarcina sanguinis. Riefs bestätigte den Befund Schultzes von Körnchenhaufen im Blute. Nedvetzki (1873) bezeichnete zweifellos gleichartige Körnchen als „Haemococcen", auch Hüter (1874) hatte sicherlich ähnliche Gebilde gesehen, die er jedoch für „Monaden" hielt. Diese Monaden sollten in die Blutkörperchen eindringen, auf diesem Eindringen beruhe die Sternform der letzteren. Mit dieser Theorie, die von Hiller bekämpft wurde, fand jedoch Hüter wenig Anklang. Den Namen „Mikrocyten", den Hüter für seine vermeintlichen Monaden angewendet hatte, brauchten in anderem Sinne drei Jahre später Lépine und Germont, die ebenfalls kleine Körnchen im Blut beobachteten, auch Osler.

Im Vorstehenden sind die hauptsächlichsten Forscher aufgeführt, welche ein drittes Formelement im Blute beobachteten. Eine erschöpfende Aufzählung ist nicht gegeben. Jede kleine Notiz, die sich auf solche Bildungen beziehen könnte, zu sammeln, dürfte eine schwierige und wenig lohnende Arbeit sein. Dies beweist wohl ein Ausspruch Waldeyers, den er bei Gelegenheit eines Referats über eine von Hayems Arbeiten thut: „Bekanntlich sind solche Gebilde (wie die Hämatoblasten Hayems) seit Zimmermann von fast allen Autoren, die Blut untersucht haben, gesehen worden und haben sich den verschiedensten Deutungen aussetzen müssen." Die Wahrheit dieses Ausspruches erhellt wohl aus dem vorstehenden Überblick, der die Hauptarbeiten bis zu dem Erscheinen von Hayems ersten Veröffentlichungen über die „Hämatoblasten" umfafst. Auf eine wichtige Entdeckung mufs ich zurückgreifend jedoch noch hinweisen, nämlich die Entdeckung der Spindelzellen im Froschblut durch Recklinghausen (1866). Seine Befunde wurden unter seiner Leitung von seinem Schüler Schlarewsky weitergeführt. Die Spindelzellen sind später, wie wir sehen werden, mit den Blutplättchen in Zusammenhang gebracht worden.

Wichtig ist auch zu erwähnen, dafs man in der eben betrachteten Zeitperiode die Einwirkung von Giften auf die roten Blutkörperchen vielfach studierte; so geschah das von Roberts, L. Hermann, Eberth, Iurasz, Manassein, Wedl, Laptschinsky, Huels.

Im Jahre 1878 erschienen die ersten Arbeiten Hayems über die Hämatoblasten. In den folgenden Jahren erweiterte

dieser Autor seine Untersuchungen und gab sie später (1889) im Zusammenhang als Buch heraus. — Hayem beschrieb kleine Scheibchen mit deutlichem Hämoglobingehalt.

Im Jahre 1882 erschien die erste Mitteilung Bizzozeros über die „Blutplättchen", die von ihm als drittes Formelement des Blutes angesprochen wurden. Bizzozeros Namengebung hat sich wenigstens in Deutschland völlig eingebürgert, ihm wird auch meist das Verdienst der Entdeckung zuerkannt. Freilich hat Hayem seine Prioritätsrechte energisch gewahrt. Ohne Zweifel hat dieser die Blutplättchen früher gesehen-als Bizzozero. Die Differenz, dafs er die Hämatoblasten meist hämoglobinhaltig fand, Bizzozero die Blutplättchen als farblos bezeichnete, ist nicht hoch anzuschlagen, da beide Formen vorkommen. — Wenn nun auch Hayem die Blutplättchen früher sah, auch schon ihre Rolle bei der Gerinnung hervorhob, so wäre es doch ungerecht, die Verdienste Bizzozeros weniger hoch zu schätzen. Bizzozero gab eine Farbenreaktion auf Blutplättchen an, betonte in besonderer Weise die Rolle derselben bei der Gerinnung und beobachtete sie im cirkulierenden Blute. Durch Bizzozeros Arbeiten wurde jedenfalls die gröfsere Anregung zur Forschung gegeben. Der Streit um die Priorität ist müfsig, da die Gebilde, wie wir sahen und wie Hayem und Bizzozero selbst zugeben, schon lange vorher gesehen waren.

Aufser Hayem machte auch Norris Prioritätsansprüche gegen Bizzozero geltend. Norris hatte im Jahre 1879 sogenannte „invisible corpuscles" beschrieben im Blute der Lurchen. Norris fand ungefärbte Körperchen von der Gröfse der roten Blutkörperchen, er sah alle Übergangsstufen zwischen ganz hämoglobinfreien Gebilden und den hämoglobinhaltigen roten Blutkörperchen. Gibson hat später die „invisible corpuscles" als ausgetretene Kerne der Blutkörperchen gedeutet. Jedenfalls ist der Prioritätsanspruch Norris' gegenüber Bizzozero unberechtigt, erstens hat er die Blutplättchen nicht gesehen, zweitens in der Deutung der gesehenen Gebilde sich sicher vergriffen.

Hayem und Bizzozero stimmten in einem Hauptpunkte überein, so sehr sie im einzelnen auch in diesem Punkte abwichen; sie hielten beide die Spindeln des Froschblutes (überhaupt der Oviparen) für Homologa der Hämatoblasten beziehentlich Blutplättchen. Hayem sah also in den Spindeln Entwickelungsstadien der roten Froschblutkörperchen, Bizzozero hielt dieselben für ein „drittes Formelement". Hayem glaubte

so durch vergleichend anatomische Momente seine Ansicht zu stützen.

Die Litteratur über Blutplättchen, die sich seit Bizzozeros Arbeit entwickelt hat, ist sehr groſs. Es wurde lebhaft die Frage nach der Genese dieser Gebilde diskutiert. Ferner versuchte man die Blutplättchen in klinischem Sinne als diagnostisches Merkmal zu verwerten und hat deshalb wiederholt ihre Zahl bei verschiedenen Krankheiten zu ermitteln gesucht. Die Arbeiten, die sich mit den Aufgaben letztgenannter Art beschäftigen, sollen hier ganz auſser Betracht bleiben, es erscheint mir aber nicht einmal erwünscht, alle Autoren, die ihre Anschauungen über die Genese der Blutplättchen ausgesprochen haben, anzuführen. Da fast ein jeder eine etwas abweichende Meinung hat oder sich einer besonderen Untersuchungsmethode bediente, so müſste ich, um vollständig zu sein, bei jedem Autor eine längere Auseinandersetzung seiner Meinungen geben. Das würde den litterarischen Teil, der überdies schon über meinen Vorsatz gewachsen ist, allzu umfangreich erscheinen lassen. Ich begnüge mich daher, die Hauptautoren nach ihren Meinungen gruppenweise anzuführen.

Voraussstellen will ich die Ansicht der Dorpater Schule, vertreten besonders durch Semmer, Slevogt und Feiertag, welche die Blutplättchen von den Semmerschen roten Körnerkugeln herleiteten. Diese Meinung hat auſserhalb der Dorpater Schule nur wenige Vertreter gefunden.

Eine ziemlich groſse Reihe von Forschern stimmten Bizzozero völlig zu und sahen die Blutplättchen als „drittes Formelement“ an, den roten und weiſsen Blutkörperchen morphologisch völlig gleichwertig. Damit wäre auch eine eigene Entwickelung der Blutplättchen verbunden, die also ihre eigenen Jugend- und Altersformen haben müſsten. Diese Anschauung wurde in verschiedener Weise begründet, die Consequenzen mehr oder weniger durchgeführt. Ich nenne als Anhänger dieser Anschauung Bizzozero, Laker, Foà und Carbone, Aschoff, Czermak, Lavdowsky, Eberth, Schimmelbusch, Acquisto, Mondino und Sala, Fusari und Monti, Petrone, Sacerdotti. Bizzozero hat in einer Reihe von Aufsätzen seine Anschauungen erweitert und näher begründet; er und ebenso Laker beobachteten die Blutplättchen im cirkulierenden Blute des Fledermausflügels. Sicherlich ist das noch kein unanfechtbarer Beweis für die Selbständigkeit der Blutplättchen, da dieselben sich sehr wohl im

Blute als Zerfallsprodukte der Erythrocyten oder Leukocyten bilden können. Die Beobachtung war zweifellos richtig, die Schlüsse dagegen nicht ganz einwandsfrei. Die Selbständigkeit der Blutplättchen hätte dadurch nachgewiesen werden können, dafs man Entwickelungsformen derselben im Blute fand und ihre selbständige Vermehrung innerhalb des Blutes nachwies. Dies versuchten Acquisto, Mondino und Sala, Fusari und Monti. Die meisten Angaben dieser Forscher beziehen sich jedoch auf die Spindeln der Oviparen. Diese aber können, wie ich zeigen werde, keineswegs als Homologa der Blutplättchen angesehen werden, und die Befunde, die an ihnen erhoben werden, darf man nicht auf die Blutplättchen der Säugetiere übertragen. Soviel ich sehe, behaupten nur Mondino und Sala, eine Vermehrung der Blutplättchen der Säugetiere nachgewiesen zu haben. Ihr Résumé hierüber in den Arch. ital. de biol. lasse ich in der Anmerkung [1]) wörtlich folgen, damit sich der Leser selbst ein Urteil über diese Beobachtungen zu bilden vermag. Meines Erachtens sind sie keineswegs beweisend. Erstens läfst sich aus der Färbbarkeit mit Methylviolett sicherlich nicht auf die Kernnatur eines Gebildes schliefsen. Ferner vermochten auch diese Autoren nicht eine Vermehrung nach dem Typus der Mitose nachzuweisen. Dafs aber Abschnürungen, Teilungen an Blutplättchen vorkommen, ist sichergestellt, nur haben dieselben nicht die Bedeutung der Vermehrung, sondern die des Zerfalles.

Gerade entgegengesetzt den eben angeführten Autoren steht

---

[1]) C. Mondino et L. Sala. Étude sur le sang, Arch. ital. de biologie XII. La production des plaquettes dans le sang des mammifères.

En examinant par la méthode technique exposée plus haut, le sang d'un mammifère bien nourri, on trouve que les plaquettes, pour la plus grande partie, sont petites, homogènes, privées de substances différenciables par la coloration dans leur intérieur. Quelques-unes, cependant plus grosses, offrent, disposées vers la périphérie, des granules d'une substance qui se colore avec le méthyle violet, et en d'autres encore plus grosses, cette substance est amoncelée au centre de l'élément. Dans le sang fœtal et dans le sang des animaux adultes soumis à d'abondantes saignées, on trouve une série de formes de plaquettes de volume progressivement croissant jusqu'à celles qui atteignent plus du double de la longueur des plaquettes que l'on rencontre normalement dans le sang d'animaux bien nourris.

Avec la variation du volume, on observe dans les plaquettes des dispositions diverses de la substance colorable contenue en elles: dans les plus petites, ou il n'en existe point du tout, ou il n'en existe qu'un petit nombre de granules à la périphérie; dans d'autres de volume plus grand elle est amoncelée au centre; dans d'autres, encore plus volumineuses, cette substance amoncelée

Loewit, der die Blutplättchen für Globulinniederschläge hält, eine Meinung, die in ähnlicher Weise auch Wooldridge vertrat.

Die Blutplättchen sind ferner als Gebilde der progressiven Metamorphose der roten Blutkörperchen angesehen worden, d. h. als Jugendstadien derselben. Als Hauptvertreter dieser Ansicht haben wir Hayem schon kennen gelernt. Auch Fusari, der die Kernteilungsfiguren an den Spindeln bestätigte, ist dieser Anschauung. Dieser hat jedoch wieder den falschen Schluſs von den Spindeln auf die Blutplättchen gezogen. Daſs die Spindeln der Oviparen Entwickelungsstadien der roten Blutkörperchen seien, hat Neumann nachgewiesen; dieser hat aber zugleich betont, daſs die Spindeln den Blutplättchen nicht homolog seien. Daher ist die Ansicht Hayems irrig.

Die meisten Forscher haben die Blutplättchen als Produkte der regressiven Metamorphose der weiſsen oder roten Blutkörperchen angesehen. Von den weiſsen Blutkörperchen bezw. ihren Kernen leiteten die Blutplättchen ab: Lilienfeld, Hauser, Zenker, Hlava, Howell, Gibson. Die roten Blutkörperchen wurden als Quelle der Plättchen angesehen von Mosso, Bremer, Engel, Wlassow, Arnold, v. Notthaft, Maximow, Fr. Müller, Determann. Ich hoffe im folgenden den Beweis zu bringen, daſs diese Forscher im Rechte sind.

Schon Hayem und besonders Bizzozero hatten die Rolle der Blutplättchen bei der Gerinnung betont. Diese ist von vielen späteren Forschern, insbesondere von Arnold, bestätigt worden. Je nachdem man die Blutplättchen als selbständige Elemente

---

prend une forme allongée et ovoïde, et les plus grosses présentent, dans la région équatoriale de l'ovoïde, une strie claire; celle-ci, augmentant encore le volume de l'élément, va croissant en largeur de sorte que les deux amas de substance colorable qui en résultent finissent, en continuant à s'éloigner, par se porter respectivement dans le centre de chaque moitié de la plaquette, laquelle, à ce point, a atteint, et au delà, le double du volume normal.

Dans ce stade, par un processus de sténose dans la région équatoriale, le corps de la plaquette prend la forme d'un 8.

En recueillant, dans une goutte de liquide amniotique du sang fœtal aussitôt qu'il sort de l'organisme, et en procédant rapidement à l'examen microscopique, en le maintenant à la température de 37^0, on arrive parfois à voir se scinder en deux quelqu'une de ces plaquettes très allongées.

Il est clair que cette substance chromatique décrite représente un noyau, lequel, à mesure que les plaquettes deviennent adultes, se divise en granules qui se portent à la périphérie; ce noyau disparaît ainsi par un processus analogue à celui qui a été étudié dans le noyau des hématies, tandis que le protoplasma de la plaquette se resserre, motif pour lequel l'élément se rapetisse, comme cela arrive également pour les globules rouges.

oder als Derivate der Blutkörperchen ansah, war man geneigt, die Bedeutung dieser Rolle in verschiedener Weise zu schätzen. So zieht Mosso, der die Gerinnungserscheinungen eingehend studierte, aus seiner vorhin angeführten Ansicht über die Genese der Blutplättchen und aus ihrer Beteiligung an der Gerinnung den Schluſs, daſs die roten Blutkörperchen die Hauptsache bei der Gerinnung seien. Ähnlich denken Bremer und Wlassow.

Mit einigen Worten muſs ich auf Arnolds Untersuchungen eingehen, da sich die meinigen an dieselben anschlieſsen.

J. Arnold hat sich in neuerer Zeit eingehend mit der Genese der Blutplättchen beschäftigt. Er untersuchte das Blut frisch, unter Zusatz von verschiedenen Flüssigkeiten, er beobachtete das cirkulierende Blut, er wandte auf Trockenpräparate die verschiedensten Färbemethoden an. Aus seinen Untersuchungen geht ohne Zweifel hervor, daſs bei der Gerinnung des Blutes die Blutplättchen zum gröſsten Teile von den roten Blutkörperchen abstammen. Daſs auch die weiſsen Blutkörperchen zur Bildung der Blutplättchen beitragen können, leugnet Arnold keineswegs, jedoch entsteht die Hauptmenge aus den roten, entsprechend der weit gröſseren Menge der roten Blutkörperchen.

Arnold untersuchte ferner in gründlichster Weise die Rolle der Blutplättchen bei der Gerinnung. Auch hier zog er in gleicher Weise die Befunde am lebenden und überlebenden Objekte heran wie die am conservierten Objekte. Eine Bedeutung der Abschnürungsprodukte, der Blutplättchen, bei der Gerinnung ist danach ganz zweifellos. Von Arnolds Schülern haben Franz Müller, Feldbausch und ich die Erscheinungen bei der extravasculären Gerinnung verfolgt.

Es bleiben mir noch die Befunde von H. F. Müller und Wernicki zu erwähnen übrig. H. F. Müller beschrieb als konstanten Formbestandteil des Blutes kleine Körnchen, „Blutstäubchen“, „Hämoconien“. Er hielt sie mit Wahrscheinlichkeit für Fett. Sicherlich hat auch er nichts anderes gesehen als die vielen Forscher vor ihm, von Donné, Simon und Zimmermann an.

Wernicki hielt die von ihm beschriebenen kleinen Körnchen für frei gewordene Granula von Leukocyten.

Fünftes Kapitel.

Eigene Beobachtungen I.

Um über die Vorgänge bei der extravasculären Gerinnung ins klare zu kommen, ist es ohne Zweifel am einfachsten, diese Vorgänge direkt zu beobachten. Lange fehlte es jedoch an einer Methode, welche eine solche direkte Beobachtung gestattete. Die Betrachtung eines Blutstropfens in dem kapillaren Raume zwischen Objektträger und Deckglas ist, wie jeder weifs, der dieselbe einmal vorgenommen, eine durchaus ungenügende Methode. Die Einflüsse der Atmosphäre und des Deckglasdruckes sind dabei nicht ausgeschaltet. Die Untersuchung im hängenden Tropfen kann ebenfalls nicht genügen, vor allem, weil man nur am Rande eine ausreichend dünne Schicht zur Beobachtung zur Verfügung hat. Gerade aber in dieser Schicht wirkt die Adhäsion an die Glaswand höchst störend. Ich wandte bei meinen Versuchen die Arnoldsche Methode der Beobachtung in Hollundermarkplättchen an. Ohne Zweifel ist diese Methode diejenige, welche die Beobachtung des Vorganges ohne störende Nebeneinflüsse am besten gestattet.

Man bringt ein Hollundermarkplättchen, das mit einem kleinen Blutströpfchen beschickt ist, an die Unterseite eines Deckgläschens, dessen Ränder mit Vaseline bestrichen sind. Dieses wird auf einen hohlgeschliffenen Objektträger gelegt. Man mufs selbstverständlich darauf achten, dafs die Ränder des Deckglases gut gedichtet sind. Die Vorteile der Methode bestehen vor allem darin, dafs die Adhäsion der Blutkörperchen an das Glas eine beschränkte ist. Freilich findet Adhäsion an die Wände der Hollundermarkmaschen statt, doch ist diese lange nicht so bedeutend, wie zwischen Blutkörperchen und Glas. Ein weiterer Vorteil besteht darin, dafs man stets in einem Blutstropfen Stellen findet, an welchen die Körperchen wenig

dicht liegen und bequem zu beobachten sind. Man hat sich zu denken, dafs die meisten Maschen mit dem Plasma des Blutes ausgefüllt sind, und dafs in diesem Plasma die Blutkörperchen schwimmen.

Die Arnoldsche Methode ist aufser von seinen Schülern, Bettmann, Franz Müller, Feldbausch, Schwalbe, von Determann mit gutem Erfolge angewandt.

Eine Beobachtung der Gerinnung mit Hülfe von Trockenpräparaten ist deshalb nur von sekundärer Bedeutung, weil man durch die Herstellung des Präparates wieder neue Faktoren auf die morphologischen Elemente wirken läfst, deren Erfolg mitunter nur schwer abzugrenzen ist.

Ich werde daher zunächst die Vorgänge der extravasculären Gerinnung, wie man sie bei Anwendung der Arnoldschen Methode beobachten kann, schildern, um sodann in der allgemeinen Darstellung die Resultate dieser Methode mit den auf andere Weise gewonnenen Ergebnissen zu vergleichen.

Nur einen Einwand möchte ich noch kurz besprechen. Man könnte fragen, warum ich das Blut nicht bei Körpertemperatur untersuchte. Durch den heizbaren Objekttisch ist ein Mittel an die Hand gegeben, das Blut längere Zeit bei beliebiger Temperatur und also auch bei Körperwärme zu beobachten. So hat schon Max Schultze Beobachtungen am Blut angestellt und nach ihm viele andere. Selbstverständlich kann die gröfsere Umständlichkeit einer solchen Beobachtungsweise keinen Grund gegen dieselbe abgeben.

Gegen diesen Einwand kann ich erwidern, dafs man dadurch, dafs man das Blut bei Zimmertemperatur untersucht, zwar einen Einfluſs der Temperatur des Zimmers zuläfst, dafs man aber jedesmal diesen Einfluſs in Betracht zieht, denselben Fehler — wenn es einer ist — also immer wiederhole. Das ist eine gewisse Rechtfertigung. Besonders will ich jedoch hervorheben, dafs es mir gar nicht darauf ankam, das Blut bei Körpertemperatur möglichst unverändert zu beobachten, vielmehr wollte ich die Veränderungen der Blutkörperchen bei der extravasculären Gerinnung studieren. Diese spielt sich aber, wenn sie im gewöhnlichen Leben, z. B. nach einem Schnitt in den Finger, eintritt, durchaus nicht bei Körpertemperatur, sondern in der Temperatur der Umgebung ab. — Aus diesem Grunde konnte ich auf die Anwendung des geheizten Objekttisches verzichten. Würde man denselben anwenden, so würde man, wenn man bei Körper-

temperatur beobachtete, zweifellos die Gerinnung in ihrem zeitlichen Verlauf modifizieren können, man könnte durch Einstellen höherer Temperaturen auch eine Beschleunigung der Gerinnung erreichen. Die Veränderungen der Blutkörperchen sind jedoch bei der Gerinnung unter den verschiedensten Bedingungen im Princip dieselben. Auch aus diesem Grunde würden Beobachtungen auf dem geheizten Objekttische keineswegs zu anderen Resultaten führen, als die hier mitgeteilten, die bei gewöhnlicher Zimmertemperatur gewonnen wurden.

Die Hollundermarkplättchenmethode von Arnold ist so einfach, dafs ein jeder selbst sich von der Richtigkeit der angeführten Thatsachen überzeugen kann, ich glaubte daher von Abbildungen absehen zu können. Bei Anwendung der Methode ist nur darauf zu achten, dafs der Tropfen Blut, den man dem Finger oder anderswoher entnimmt[1]), nicht zu grofs wird, weil sonst das Bild im Plättchen an Klarheit leidet. Es versteht sich von selbst, dafs man nicht alle hier beschriebenen Einzelheiten an einem einzigen Präparat sehen kann. Die Hauptstadien der Gerinnung wird man jedoch gut erkennen können.

Ich wende mich zunächst zu den Vorgängen, die man sieht, wenn man Blut ganz ohne Zusatz beobachtet. Ich gehe so vor, dafs ich gesondert bespreche:

a) Die Vorgänge an den roten Blutkörperchen.
b) Die Vorgänge an den Leukocyten.
c) Diejenigen an den Blutplättchen.
d) Fibrinbildung.

a) Vorgänge an den roten Blutkörperchen.

Die roten Blutkörperchen haben zunächst im allgemeinen die bekannte Form, zeigen in der Mitte die Delle, ordnen sich häufig geldrollenförmig an. Bald aber beginnt sich das Bild zu ändern. Man bemerkt, dafs kleine Buckel an einzelnen roten Blutkörperchen entstehen, knospenförmig wölbt sich ein Teil vor. Das Verbindungsstück der Knospe mit dem Hauptteil des Blutkörperchens wird immer dünner, schliefslich hängt die Knospe nur durch einen dünnen Faden mit dem Mutterkörperchen zusammen und führt, mit dem Faden noch gefesselt, lebhaft tanzende Bewegungen um das Blutkörperchen aus. Schliefslich wird auch dieser Faden zerrissen, und wir haben nun ein etwa dreimal kleineres Körperchen als das ursprüngliche. Beide Teile, Mutter-

[1]) Die folgenden Untersuchungen sind an Menschenblut vorgenommen.

und Tochterkörperchen, gehen nun ihre eigenen Wege. Die Übereinstimmung der abgeschnürten Knospe mit den Blutplättchen hat Arnold dargethan, wir werden darauf noch später zurückkommen. Solche Abschnürungen, die sich in dieser und ähnlicher Weise bilden, können in verschiedenster Gröfse zu stande kommen; bald ist das abgeschnürte Teilchen so grofs oder fast so grofs, wie der Rest des roten Blutkörperchens, bald ist es nur ein winziges Körnchen. Durch die verschiedene Gröfse dieser Abschnürungen werden auch verschiedene Bilder bedingt, die man bei der Beobachtung bekommt. Sind die Abschnürungen sehr klein, so hat man den Eindruck, als ob das Blutkörperchen mit einem feinen Fädchen versehen wäre, das knopfförmig endigt. Oft erscheint ein Blutkörperchen von zahlreichen solchen geknöpften Fädchen besetzt, so dafs es in seinem Aussehen an gewisse Ciliaten erinnert. Sehr bekannt sind die „Stechapfel"- und „Maulbeer"-Formen der roten Blutkörperchen. Dieselben senden nach allen Seiten konisch sich nach aufsen verschmälernde Fortsätze und bringen auf diese Weise die erwähnten Formen, die sich auch mit einem Morgenstern vergleichen lassen, hervor. Häufig kann man nun sehen, dafs die konisch zugespitzten Enden dieser Stechapfelformen sich knopfförmig verdicken, und dafs sich dieses knopfförmig verdickte Ende des Fortsatzes abschnürt. Es ist dies ein so häufiger Vorgang, dafs man schliefsen darf, da, wo sich Maulbeer- und Stechapfelformen der roten Blutkörperchen finden, kommen auch Abschnürungen zu stande.

Sehr häufig bemerkt man vor der Gerinnung, dafs die roten Blutkörperchen sich peripher in einer Hollundermarkmasche ansammeln, das heifst also den Wänden der Hollundermarkmaschen benachbart lagern. Nach einigen Minuten kann man kaum noch ein Blutkörperchen sehen, das seine Gestalt vollständig gewahrt hat, sie werden zackig, wie angefressen. Zugleich scheinen sie eine gewisse Klebrigkeit zu bekommen, sie legen sich aneinander und sintern zusammen. Einige scheinen zu zerfliefsen, sie lassen einen Teil des hämoglobinhaltigen Protoplasmas über ihre Grenzen treten, dasselbe trennt sich jedoch nicht völlig von den roten Blutkörperchen. So finden wir also nach einiger Zeit, etwa nach vier Minuten, folgendes Bild: Die Hollundermarkmasche im Inneren frei, peripher zum Teil zusammengesinterte, zackige, rote Blutkörperchen, an vielen Abschnürungen. Im Lumen der Maschen häufig einige vereinzelte Blutkörperchen, an denen man dann die Vorgänge der Abschnürung besonders gut studieren kann. —

Es kommt auch vor, dafs aus einem Blutkörperchen ein kleines Kügelchen ausgestofsen wird, das ziemlich rasch sich von dem ausstofsenden Körperchen entfernt. Die ausgestofsenen Kügelchen sind durchaus Blutplättchen gleich. Ich habe diesen Vorgang wiederholt beobachtet, doch ist er verhältnismäfsig selten. Die eben erwähnten Veränderungen der roten Blutkörperchen stellen insgesamt eine Verkleinerung derselben dar dadurch, dafs sich Teilchen abschnüren oder ausgestofsen werden. Arnold hat für diese Vorgänge die Bezeichnungen der Plasmorhexis und Plasmoschisis der Erythrocyten eingeführt. Er definiert diese Ausdrücke wie folgt (Virch. Arch., Bd. 155, S. 166 u. 167): „2. Die Plasmorhexis der Erythrocyten. Ich möchte damit sowohl den Austritt von runden glänzenden Körnern, als auch die Abschnürung kleinerer und gröfserer Teilchen bezeichnen“ . . . „3. Die Plasmoschise der Erythrocyten — Erythrocytoschisis. — Damit meine ich jene Vorgänge, bei welchen die roten Blutkörper gleichzeitig oder in rascher Aufeinanderfolge in scheibenförmige Körper zerfallen, welche in jeder Hinsicht mit Blutplättchen vollkommen übereinstimmen. Es sind namentlich die mit kugeligen Fortsätzen versehenen maulbeerförmigen Blutkörper, an welchen diese Art der Fragmentierung sich zeigt.“ — Wie wir sahen, kommen beide Arten des Zerfalls bei der von mir geübten Beobachtung vor.

Neben diesen Erscheinungen der Plasmorhexis und der Plasmoschise beobachtet man an den roten Blutkörperchen noch andersartige Veränderungen, die man passend mit dem Namen der „Plasmolyse“ (Arnold) bezeichnet. Man bemerkt, dafs einzelne rote Blutkörperchen allmählich blasser werden, ohne dafs sie Substanz zu verlieren scheinen, die Konturen werden verwaschener, allmählich wird es immer schwerer, das Blutkörperchen zu erkennen, es scheint sich aufzulösen. Arnold versteht unter der Plasmolyse der roten Blutkörperchen: „den Austritt gelöster Substanz, welcher, gefolgt von Volumenverkleinerung, zur Bildung von „Blutkörperchenschatten“, „Mikrocyten“ u. s. w. und endlich zum vollständigen Verschwinden der roten Blutkörper ohne eigentliche Abschnürung führen kann“. Freilich ist diese Erscheinung der Plasmolyse an unverdünntem Blut, an Blut ohne jeden Zusatz einer chemisch wirkenden Substanz, selten rein zu beobachten. Wir werden sehen, dafs man diese Erscheinung durch gewisse Zusätze in hohem Grade hervorrufen kann. In dem reinen Blute tritt die Plasmolyse

fast immer kombiniert mit Erscheinungen der Plasmorhexis und Plasmoschisis auf, sowie unter viscöser Metamorphose der roten Blutkörperchen. Man bemerkt an den abgeblafsten roten Blutkörperchen einen Buckel, einzelne Fortsätze, die allerdings sehr plump zu sein pflegen; ein Blutkörperchen, das plasmolytisch verändert ist, scheint sich mit seinen Nachbarn zu verbinden, es kommen geradezu gleichmäfsig blasse, hämoglobinhaltige Platten zu stande, in denen die Grenzen der einzelnen Körperchen nicht mehr zu erkennen sind. Aufserordentlich begünstigt wird die Plasmolyse durch Adhäsion der Blutkörperchen an das Glas, doch ist sie keineswegs von der Adhäsion allein abhängig. Ich habe in meiner früheren Arbeit diese Erscheinungen am Froschblut ausführlich beschrieben.

Bei dieser Gelegenheit möchte ich auch eine Erscheinung erwähnen, die man häufig, allerdings meist erst nach einiger Zeit (1 Stunde und später), an einem solchen Blutstropfen wahrnehmen kann. Um den Tropfen, an seiner Begrenzung, ist eine hellglänzende, hämoglobinhaltige, hyalin erscheinende Schicht bemerkbar, die in geringerer Ausdehnung auch mitunter bei der erwähnten peripheren Lagerung der Blutkörperchen in den Hollundermarkmaschen nach innen konzentrisch von den Blutkörperchen in dem Raume der Masche sichtbar ist.

b) Veränderungen der weifsen Blutkörperchen.

Hier kann ich mich kürzer fassen, weil die Erscheinungen besser bekannt sind. Man bemerkt bei der Betrachtung im Hollundermark, dafs die weifsen Blutkörperchen sich keineswegs gleichmäfsig verhalten. An einigen nimmt man bald das Aussenden von Fortsätzen wahr, und zwar von feineren, fadenförmigen Fortsätzen, während eigentliche amöboide Bewegungen nicht beobachtet werden. Diese stellen sich vielmehr bei Erwärmen, bei Untersuchen des Blutes in der Körperwärme ein, wie die klassischen Untersuchungen von Schultze gezeigt haben. Die Bewegungen, welche ich bei gewöhnlicher Temperatur erkennen konnte, vollziehen sich aufserordentlich langsam, ebenso die Änderungen an den Fortsätzen, so dafs zu deren Beobachtung einige Geduld gehört. Immerhin können wir nach einiger Zeit in einem solchen Blutstropfen fast stets einige weifse Blutkörperchen finden, die in dieser Weise verändert sind und auch weiterhin die Erscheinungen der Plasmoschise zeigen (Loewit). Ein Zerfall der weifsen Blutkörperchen findet sicher

schon in den ersten Augenblicken statt, man sieht oft Trümmer eines weifsen Blutkörperchens schon in den ersten Minuten. Keineswegs konnte ich mich jedoch davon überzeugen, dafs dieser Zerfall so rapid, so explosionsartig stattfindet, dafs er unter dem Mikroskop gar nicht zu verfolgen wäre. Diese Behauptung, die von Alexander Schmidt vertreten wurde, trifft, wenn man Blut in der angegebenen Weise untersucht, nicht zu.

Neben den veränderten Leukocyten bemerkt man eine grofse Zahl, die gar keine wesentlichen Änderungen zeigen. Sie haben eine runde Form, sind leicht gekörnt, ab und zu gebuchtet. Selbst bei langer Beobachtung bleiben sie unversehrt. Sowohl die grofsen wie die kleinen Formen können sich so verhalten. An den grofsen granulierten Leukocyten bemerkt man mit der Zeit ein stärkeres Hervortreten der Granulationen, ebenso pflegt bei allen Leukocyten der Kern deutlicher zu werden. Oft noch nach 24 Stunden kann man ganz unversehrte weifse Blutkörperchen in dem Blutstropfen antreffen.

Eine reine Plasmolyse konnte ich bei dieser Beobachtung an den Leukocyten nicht auffinden.

c) Veränderungen der Blutplättchen.

Da ich auf dem Standpunkte stehe, die Blutplättchen als Derivate, als Zerfallsprodukte der Blutkörperchen, zu betrachten — ein Standpunkt, den ich weiterhin noch rechtfertigen werde, — so sind ihre Veränderungen schnell gekennzeichnet. Zunächst findet eine Vermehrung der Blutplättchen, sowie der kleinsten Zerfallsprodukte, der „Blutstäubchen", statt, die Blutplättchen zeigen Fortsätze, Abschnürungen, kurz Zerfallserscheinungen, die durchaus mit denen übereinstimmen, die ich soeben bei den roten Blutkörperchen beschrieben habe. Es wäre eine unnötige Wiederholung, wollte ich dieselben hier noch einmal beschreiben. Wir beobachten auch an den Blutplättchen Erscheinungen der Plasmorhexis und der Plasmolyse. Bekannt ist das Haften der Blutplättchen an der Unterseite des Deckglases, eine Erscheinung, die durch ihre grofse „Viscosität", die „viscöse Metamorphose" (Eberth und Schimmelbusch) aufserordentlich begünstigt wird. Auf derselben Eigenschaft der Blutplättchen beruht die „Konglutination" derselben, das Zusammenballen zu gröfseren Haufen, das man auf die angegebene Weise sehr gut beobachten kann. Diese Erscheinungen sind so oft beschrieben, dafs ich dieselben nur andeuten möchte.

d) Fibrinbildung.

Die Fibrinbildung tritt, wie erwähnt, bei der eingehaltenen Beobachtungsweise ungefähr acht bis zehn Minuten nach Entnahme des Blutes ein. Das Fibrin erscheint in der Gestalt heller, durchsichtiger, stark lichtbrechender Fäden, oft wie besetzt mit kleinsten Körnchen. Oder auch es erscheint eine Reihe von Körnchen, die mit Fäden untereinander verbunden sind.

Man kann nun Fibrin erstens an solchen Stellen beobachten, an denen gar keine körperlichen Elemente mehr vorhanden sind, zweitens an Stellen, an denen es Beziehungen zu den corpusculären Bestandteilen des Blutes aufweist.

Zunächst trifft man häufig ein zierliches Fibrinnetz in einer Hollundermarkmasche, ohne dafs in der Nähe rote oder weifse Blutkörperchen liegen. Die ganze Masche kann ausgefüllt sein. Die Entstehung der einzelnen Fibrinfäden in solchen Fällen zu beobachten, ist sehr schwierig. Man bemerkt wohl, dafs das Netz allmählich dichter wird, dafs neue Fäden sich zwischen den schon vorhandenen ausspannen, sie erscheinen aber plötzlich, Entwicklungsstadien lassen sich da nicht beobachten. Der Prozefs hat vielmehr die gröfste Ähnlichkeit mit einem Krystallisationsprozefs, den man unter dem Mikroskop beobachtet. Als Krystallisationspunkte dienen die Wände der Hollundermarkmaschen, wie der hineingehängte Wollfaden in eine Kochsalz- oder Alaunlösung.

Interessanter noch sind die Stellen, an denen man Beziehungen des Fibrins zu den körperlichen Elementen nachweisen kann. Am häufigsten sieht man Fibrin mit den Blutplättchen in engste Verbindung treten, doch sind auch direkte Beziehungen des Faserstoffs zu roten und weifsen Blutkörperchen nachweisbar. Häufig bemerkt man das Fibrin sich an die roten Blutkörperchen ansetzend. Lange Fäden gehen strahlenförmig von diesen aus. Oft kann man sehen, dafs ein dünner, cilienartiger Fortsatz eines roten Blutkörperchens sich immer mehr verlängert und endlich ganz den Eindruck eines Fibrinfadens macht. Der ganze Vorgang läfst sofort an die Befunde Landois', an das „Stromafibrin", denken.

Häufig bemerkt man sowohl an roten als an weifsen Blutkörperchen ein strahlenförmiges Anlagern der Fibrinfäden, ebenso an den Blutplättchen. Mitunter läfst sich auch an weifsen Blutkörperchen ein Aussenden von Fortsätzen und Übergehen dieser

Fortsätze in Fibrin beobachten. Es bilden sowohl rote wie weifse Blutkörperchen „Gerinnungscentren", wie Hauser und Zenker dieselben beschrieben haben. Nicht minder können Blutplättchen Gerinnungscentren bilden. Ich glaube mich überzeugt zu haben, dafs diese Gerinnungscentren in zweierlei Weise entstehen können. Erstens können die von den Blutkörperchen ausgesendeten Fortsätze direkt in Fibrin übergehen, wie Hauser und Zenker für die weifsen Blutkörperchen annehmen. Zweitens findet eine Anlagerung von Fibrinfäden an die Blutkörperchen beziehentlich Blutplättchen statt. Diese morphologischen Elemente können den Kern der Fibrinkrystallisation, wenn ich den Prozefs einmal kurz so nennen darf, bilden, gerade wie auch unorganische Materie, etwa die Hollundermarkmaschen etc. Der zweite Modus ist jedenfalls der häufigere.

Die Beziehungen des Fibrins zu den Blutkörnchen sind allgemein bekannt und die Aufstellung einer besonderen Form, des „körnigen Fibrins", ist der Bedeutung dieser Thatsache gerecht geworden. Es ist an dem fertigen, körnigen Fibrin natürlich nicht zu unterscheiden, ob die Fibrinfäden nachträglich mit den Körnchen besetzt wurden, oder ob sie aus denselben hervorgingen. Der Weg der direkten Beobachtung lehrt, dafs beide Entstehungsarten vorkommen. Oft sieht man, besonders wenn man Strömungen in dem Präparat veranlafst, dafs Körnchen herbeigeschwemmt werden und infolge ihrer Klebrigkeit an einzelnen Faserstofffäden hängen bleiben, anderseits glaube ich aber auch beobachtet zu haben, dafs Körnchen schon vorhanden waren und aus diesen Fibrin hervorging in derselben Weise, wie dies bei roten und weifsen Blutkörperchen der Fall ist. Ich will nicht ganz in Abrede stellen, dafs bei Beobachtungen letzterer Art eine Täuschung möglich ist, jedoch hat dieser Modus auch viel Wahrscheinlichkeit für sich. Wir sehen, dafs die Fibrinbildung — wenn meine Beobachtungen sich als richtig erweisen — nicht nach einem morphologischen Typus vor sich geht, sondern dafs verschiedene Entstehungsarten in Betracht kommen. So erklären sich die abweichenden Ansichten vieler Forscher, eines Hauser, Eberth, Schimmelbusch, Mosso etc., von denen ein jeder auf eine bestimmte Weise beobachtete und dabei nur bestimmte Entstehungsarten des Fibrins feststellte. Thatsächlich lassen sich die Ansichten dieser Forscher zum Teil gut vereinen.

Ich weise darauf hin, dafs eine verschiedene Entstehungs-

weise des Fibrins mit den bekannten chemischen Thatsachen sehr wohl vereinbar ist. Dafs das Fibrin ohne direkte Beziehung zu den morphologischen Elementen entstehen kann, wird am schlagendsten durch die künstliche Fibringerinnung bewiesen, die aus einer reinen Fibrinogenlösung unter Einflufs des Fermentes zu stande kommt. Damit wird die Bedeutung der morphologischen Elemente für die Gerinnung keineswegs herabgesetzt. Durch ihren Zerfall kann das Material, das Fibrinogen, geliefert werden. Wenn nun einerseits eine Ausscheidung in ähnlicher Weise wie beim Krystallisationsprozefs zu stande kommt, so spricht dieser Umstand keineswegs dagegen, dafs unter Umständen die Umwandlung des Fibrinogens in Fibrin auch direkt, nachdem die Stoffe die Zelle verlassen haben, oder in der absterbenden Zelle selbst stattfinden kann.

Ehe ich zu der Besprechung der morphologischen Vorgänge bei der Gerinnung übergehe, will ich an der Hand der mitgeteilten Beobachtungen die Frage nach der Genese der Blutplättchen erörtern.

Es geht aus dem Angeführten zur Genüge hervor, dafs bei der Gerinnung die Zahl der Blutplättchen sich aufserordentlich vermehrt, dafs wir eine Abschnürung von Gebilden, die durchaus den Blutplättchen gleichen, bei der Koagulation beobachten können, und zwar vorwiegend Abschnürungen von roten, weniger solche von weifsen Blutkörperchen. Die Frage ist nun, stimmen diese Gebilde thatsächlich mit den „präexistenten" Blutplättchen überein? Haben alle Blutplättchen dieselbe Genese? Welche Bedeutung haben die Blutplättchen bei der Gerinnung?

Zunächst freilich besteht die Vorfrage, giebt es überhaupt „präexistente" Blutplättchen? Zwar haben Laker und Bizzozero im cirkulierenden Blute des Fledermausflügels die Blutplättchen nachgewiesen, andererseits aber ist es Loewit mit Hülfe einer bestimmten Technik gelungen, Blut zu erhalten, in dem gar keine Blutplättchen nachweisbar waren. Er und Arnold haben ferner festgestellt, dafs die Zahl der Blutplättchen im cirkulierenden Blut desto geringer ist, je schonender man bei der Beobachtung verfährt. Diese Versuche sind von grofser Bedeutung. Freilich möchte ich nicht den Schlufs Loewits daraus ziehen, dafs die Blutplättchen Globulinniederschläge sind, jedoch wird durch dieselben meines Erachtens bewiesen, dafs die Blutplättchen nicht Gebilde selbständiger Genese sein können. Die Befunde Loewits lassen sich mit denen Bizzozeros und Lakers vereinen, wenn man mit Arnold die Blutplättchen für

Produkte der Blutkörperchen hält. Arnold hat nachgewiesen, dafs solche Veränderungen, die zur Bildung der Blutplättchen führen, im cirkulierenden Blute an den roten Blutkörperchen vorkommen. Dadurch erklären sich die Befunde Lakers und Bizzozeros.

In dem angeführten Arnoldschen Sinne können wir also die „Präexistenz" der Plättchen im cirkulierenden Blute annehmen.

Wir beobachten nun, dafs durchaus gleichartige Gebilde, wie diese präexistenten Plättchen während der Gerinnung aus den roten Blutkörperchen entstehen, dafs diese abgeschnürten Teile genau dieselben Veränderungen durchmachen wie die Plättchen. Kein Mensch kann sagen, wenn er ein Gerinnungspräparat nach etwa zehn Minuten betrachtet, welche von den sichtbaren Blutplättchen schon mit dem Blute den Körper verliefsen, welche dagegen sich erst aufserhalb des Körpers bildeten. Gestalt, Gröfse, Struktur stimmen überein. Bizzozero hat zur Darstellung der Blutplättchen die Färbung mit Methylviolett angegeben. Ich habe nun in der Weise operiert, dafs ich einen Tropfen Bizzozeroscher Methylviolett-Kochsalzlösung auf den Finger brachte und durch denselben den Finger anstach. Ich konnte dann im Hollundermark die Blutplättchen in ausgezeichneter Weise erkennen. Die Abschnürungen von den roten Blutkörperchen nahmen unter meinen Augen die Methylviolettfarbe an, während die Blutkörperchen ungefärbt blieben. Oft waren mehrfache Abschnürungen an einem Blutkörperchen mit Methylviolett intensiv blau gefärbt. Ich verweise auf die Abbildungen in meiner früheren Arbeit. Auch die Blutkörnchen färben sich intensiv.

Die Übereinstimmung der Abschnürungsprodukte mit den Blutplättchen ist, wie man sieht, eine sehr grofse, so dafs es mir unmöglich erscheint, eine principielle Unterscheidung zu machen. Die im Blute „präexistierenden" Blutplättchen sind eben auch als Zerfallsprodukte der Blutkörperchen zu betrachten. Die Berechtigung, die Blutplättchen den Erythrocyten und Leukocyten gleichberechtigt als drittes Formelement an die Seite zu stellen, fällt damit fort, keineswegs aber die Bedeutung der Blutplättchen.

Für die Selbständigkeit derselben ist sowohl von Bizzozero wie Hayem angeführt worden, dafs sie den Spindeln der Oviparen entsprächen. An den Spindeln liefs sich leicht ein Kern zeigen und damit war ihre Selbständigkeit als Zelle den roten und weifsen Blutkörperchen gegenüber bewiesen. Aber

schon Neumann hat darauf aufmerksam gemacht, dafs die Homologie der Spindeln und Blutplättchen keine wahre ist. Die Beweise von Eberth und Schimmelbusch für die erwähnte Homologie können nicht als stichhaltig angesehen werden, da eine gleiche physiologische Rolle bei der Thrombose noch keine morphologische Homologie bedingt. Ich habe in meiner früheren Arbeit die Gebilde beschrieben, welche bei der extravasculären Gerinnung im Froschblut dieselbe Rolle spielen, wie die Blutplättchen im Säugetierblut. Diese bereits von Preyer und Druebin gesehenen Blutplättchen des Frosches zeigen genau dasselbe Verhalten in Bezug auf Abstammung, weitere Schicksale (Fibrinbildung) und Farbenreaktion wie die gleichen Gebilde des Säugetierblutes. Wenn ich auch noch keineswegs die völlige Homologie der Blutplättchen der Oviparen und Säugetiere behaupte, so lange die Homologie der roten Blutkörperchen bei diesen Klassen noch nicht als feststehend zu betrachten ist[1]), so geht doch aus anderen und auch meinen Untersuchungen mit Sicherheit hervor, dafs die Spindeln den Blutplättchen nicht homolog sind. Eine Aussage über die Natur der Blutplättchen der Säugetiere, die sich auf Beobachtungen an den Spindeln stützt, ist daher unzulässig.

Die Blutplättchen sind Zerfallsprodukte der Blutkörperchen, im wesentlichen der roten, zum Teil auch der weifsen Blutkörperchen. Dieser Satz ist nach den angeführten Beobachtungen und den Mitteilungen aus der Litteratur ausreichend begründet.

Dieselbe Provenienz wie den Blutplättchen müssen wir auch den Gebilden im Blute zuschreiben, die noch kleiner als die Blutplättchen zahlreich im Blute vorkommen und im Laufe der Jahre verschiedene Male neu entdeckt und unter den verschiedensten Namen beschrieben worden sind. Von Zimmermann und Schultze an, der die Aufmerksamkeit der Forscher auf seine Körnchenhaufen lenkte, bis auf H. F. Müller, der in seinen Hämokonien einen neuen regelmäfsigen Bestandteil des Blutes beschrieb, sind diese Gebilde mit den Blutplättchen zusammen oft beschrieben und in verschiedenster Weise gedeutet worden. Ich verweise in dieser Hinsicht auf das vorige Kapitel, auf die Hämokokken, Mikrocyten etc. Solche kleinste Körnchen sehen

[1]) Minot hat noch vor kurzem diese Homologie in Abrede gestellt und den roten Blutkörperchen der Säugetiere eine andere Genese zugeschrieben als denen der Oviparen.

wir bei Beobachtung der extravasculären Gerinnung als Abschnürungsprodukte von roten und weifsen Blutkörperchen, sowie Blutplättchen auftreten. Ein Abschnürungsprodukt eines roten Blutkörperchens, ein Blutplättchen, kann wiederum kleinere Abschnürungsprodukte hervorbringen, die dann wiederum in kleinste Körnchen zerfallen können. So ist bezüglich der Genese kein Unterschied zwischen diesen kleineren und kleinsten Körnchen und den Blutplättchen. Wendet man als Zusatzflüssigkeit zum gerinnenden Blute die Bizzozerosche Methylviolettlösung an, so erkennt man, dafs auch diese kleinsten Abschnürungsprodukte sich in derselben Weise wie die Blutplättchen tiefblau färben, sei es, dafs man sie noch im Zusammenhange mit den Blutkörperchen, sei es, dafs man sie schon in abgeschnürtem Zustande vereinzelt wahrnimmt. Dafs es sich dabei nicht einfach um Globulinniederschläge im Sinne Wooldridges und Loewits handelt, läfst sich durch die genaue Beobachtung der Entstehung ausschliefsen. — Nun könnte man hier einen Einwand machen, um die Selbständigkeit der Blutplättchen zu retten. Man sagt: Der Begriff „Blutplättchen" ist genauer zu umgrenzen, es sind nur Gebilde von ganz bestimmter Gröfse darunter zu verstehen, die mit Sicherheit im cirkulierenden Blute beobachtet worden sind und gerade dadurch ihre Selbständigkeit beweisen. Auch dieser Einwand ist nicht stichhaltig. Zunächst sind die Blutkörnchen und Stäubchen, als in ganz frischem Blute vorhanden, beschrieben worden. — Thatsächlich finden sich im Blute die Blutplättchen in sehr konstanter Gröfse. Aber es ist nicht schwer, sich davon zu überzeugen, dafs unter allen Verhältnissen neben den typischen Blutplättchen auch kleinere und kleinste Partikelchen gefunden werden. Dies ist besonders durch Arnolds sorgfältige Untersuchungen erwiesen. Arnold fand, dafs bei Beobachtung des Mesenteriums junger weifser Mäuse genau dieselben Vorgänge an den roten Blutkörperchen gesehen werden, wie bei der extravasculären Gerinnung. Betrachten wir diese Partikelchen als Zerfallsprodukte der Blutkörperchen, so kann uns ein solcher Befund auch gar nicht überraschen. Es findet im Körper ein beständiger Zerfall auch der roten und weifsen Blutkörperchen wie anderer Zellformen statt, und dafs diese Zerfallsprodukte der Blutelemente im Blute vorhanden sind, ist also sogar eine theoretische Forderung. So ist kein principieller Unterschied zwischen den Blutplättchen und den kleineren Blutkörnchen, Blutstäubchen, vorhanden.

Die Einwendungen Sacerdottis scheinen mir nicht hinreichend, um die angeführten Anschauungen zu erschüttern. Sacerdotti wendet sich besonders gegen Wlassow und Maximow. Er behauptet, dafs die von diesen Autoren — und auch von Arnold — beobachteten Abschnürungsprodukte anderer Art seien als die wahren Blutplättchen. Die Abschnürungen an den roten Blutkörperchen nennt er „Beulchen". Ich hoffe im vorhergehenden eine ausreichende Begründung meiner Ansicht gegeben zu haben und werde noch weitere Beweise für dieselbe beibringen. Auf die Einwände Sacerdottis einzugehen, liegt nicht im Plane dieser Abhandlung, vielleicht komme ich an anderer Stelle auf dieselben zurück.

Erwähnen mufs ich noch die Anschauungen Eisens. Derselbe unterscheidet wahre und falsche Blutplättchen. Die wahren Blutplättchen, die er für homolog den von ihm entdeckten „Plasmocyten" im Blute von Batrachoceps hält, sollen sich durch eine besondere Struktur auszeichnen und dadurch von den falschen Blutplättchen zu unterscheiden sein. — Eisen arbeitete nur mit einer bestimmten Methode. Es werden seine Befunde einer eingehenden Nachprüfung bedürfen[1]). Doch ist es nicht wahrscheinlich, dafs die von Arnold mit den verschiedensten Methoden untersuchten Blutplättchen thatsächlich sich in so fundamental verschiedene Klassen scheiden lassen, wie Eisen annimmt.

Die Beobachtung des Gerinnungsvorganges im Blute ist von Arnold auch dazu verwendet worden, über die Struktur der roten Blutkörperchen Aufschlufs zu erhalten. Ohne genauer auf die hochinteressanten Fragen in dieser Hinsicht einzugehen, möchte ich nur auf eine Thatsache hinweisen. Es ist das die Parallele, welche sich zwischen den roten Blutkörperchen einerseits, den Leukocyten und anderen Körperzellen anderseits in Bezug auf die Zerfallserscheinungen ziehen läfst. Wie Arnold zeigte, findet bei den roten Blutkörperchen mitunter ein plötzlicher Zerfall in mehrere kleine Teile statt. An den ihres Hämoglobins beraubten roten Blutkörperchen nimmt man ferner häufig eine Körnelung wahr. Diese Thatsachen weisen darauf hin, dafs der Bau der roten Blutkörperchen ein körniger ist. Hiermit läfst

---

[1]) Bei Färbung des Trockenpräparates mit Methylenblau-Eosin findet man Gebilde, die mit den von Eisen beschriebenen Plasmocyten im ganzen übereinstimmen (Arnold).

sich dann vielleicht auch der Zerfall in gröfsere und kleinere Körner in Zusammenhang bringen.

Hier mufs ich noch darauf hinweisen, dafs man versucht hat, in den Blutplättchen ausgetretene Kernsubstanz der roten Blutkörperchen zu sehen. Auch Arnold glaubt, dafs durch die Abschnürungen Nucleoid aus den roten Blutkörperchen austritt. Dafs die Blutplättchen Nuclein enthalten, wie Lilienfeld nachwies, läfst sich als Stütze dieser Ansichten verwerten.

Wir kommen nun zu der Frage, inwiefern die Veränderungen an den roten Blutkörperchen beziehentlich an den weifsen mit der Gerinnung zusammenhängen. Über die Beteiligung der weifsen Blutkörperchen an der Gerinnung sind die meisten Morphologen einig. Ich will darauf hinweisen, dafs ich keineswegs diese Bedeutung bestreite. Ich habe im vorhergehenden betont, dafs ein Teil der Zerfallsprodukte sich von den weifsen Blutkörperchen ableitet. Schon die Thatsache, dafs Lymphe sowie Exsudate, die keine roten Blutkörperchen enthalten, gerinnen, zeigt, wie Mantegazza hervorhebt[1]), dafs eine Gerinnung sicher ohne rote Blutkörperchen möglich ist. Es entsteht nur die Frage, ob die Erythrocyten, wenn sie vorhanden sind, also bei der Blutgerinnung, wirklich an Bedeutung so hinter den weifsen Blutkörperchen und den Gewebszellen zurückstehen, wie Alexander Schmidt behauptet, oder gar absolut keine Bedeutung haben, wie in Zenkers Veröffentlichung zu lesen ist. Wenn wir den roten Blutkörperchen alle Bestandteile einer Zelle, wenn auch in ungewöhnlicher Verteilung zuschreiben, so mufs es auffallen, dafs nach Alexander Schmidt die roten Blutkörperchen eine solche Sonderstellung bei der Gerinnung einnehmen. Diese Angaben stützten sich in histologischer Hinsicht darauf, dafs man in einem Gerinnsel die roten Blutkörperchen scheinbar unversehrt in dem Fibrinnetz liegen sah. Dabei wollte man eine Verminderung der Leukocyten feststellen können. Nun kann man ohne Zweifel solche unversehrten Erythrocyten in den Gerinnseln nachweisen; aber ebenso findet man eine grofse Anzahl weifser Blutkörperchen unversehrt, und, dafs die Zahl der weifsen Blutkörperchen in dem das Gerinnsel bildenden Blute sich vermindert hat, läfst sich an dem fertigen Koagulum sicher nicht nachweisen. Ohne Zweifel ist das Studium der Entstehung der Gerinnung, die Beobachtung

[1]) Hauser hat von demselben Gesichtspunkte aus hauptsächlich auf die Vorgänge der entzündlichen Gerinnung hingewiesen.

des Gerinnungsvorganges zur Entscheidung der beregten Frage sehr viel wichtiger, als die Untersuchung fertiger Gerinnsel.

Der morphologische Beweis für die Beteiligung der weifsen Blutkörperchen stützt sich auf die direkte Beobachtung oder auf Trockenpräparate (Loewit, Hauser, Zenker). Derselbe Beweis ist mindestens ebenso exakt für die roten Blutkörperchen von verschiedenen Forschern (Mosso, Wlassow, Arnold) erbracht worden. Nach den im vorhergehenden mitgeteilten Beobachtungen gehen stets mit der Gerinnung Erscheinungen von einschneidender Bedeutung an den roten Blutkörperchen einher.

Wenn diese für die Gerinnung wesentlich sind oder durch dieselbe bedingt werden, so müssen sie intensiver werden bei Zusatz von Substanzen, welche die Gerinnung beschleunigen, abgeschwächt oder ganz aufgehalten müssen sie dagegen werden, wenn Substanzen dem Blute hinzugefügt werden, welche die Gerinnung aufhalten oder verhindern.

Über Experimente mit gerinnungshemmenden und gerinnungsbeschleunigenden Substanzen berichtet das nächste Kapitel.

Sechstes Kapitel.

Eigene Beobachtungen II.

Feldbausch hat bereits in seiner Dissertation Versuche mitgeteilt, die den Zweck hatten, den Einfluſs gerinnungshemmender Substanzen auf die morphologischen Vorgänge der Gerinnung klarzulegen. Er verwandte Blutegelextrakt und Pepton, um die Gerinnung zu hemmen. Aus seinen Resultaten geht hervor, daſs die Veränderungen an den roten Blutkörperchen weniger stark eintraten, wenn er solche Substanzen zufügte, als bei unbehinderter Gerinnung.

Jedoch können seine Versuche nicht als abschlieſsend betrachtet werden, so wertvoll sie sind. Ich habe daher, indem ich auf einem anderen Wege zu diesen Untersuchungen geführt wurde, andere Substanzen gewählt und den Untersuchungskreis erweitert. Es erwiesen sich zum Studium der Veränderungen des Blutes bei geänderter Gerinnungsgeschwindigkeit die Salzlösungen als auſserordentlich vorteilhaft. Ich habe die Versuche in der Richtung erweitert, daſs ich, nachdem ich durch einen Zusatz gerinnungshemmender Substanzen eine Verlangsamung der Gerinnung erzielt hatte, durch passende Zusätze die Gerinnung herbeiführte, und nun die Veränderungen der Blutkörperchen beobachtete. Oder ich gebrauchte zunächst das Wasser als gerinnungshemmende Substanz und führte dann die Gerinnung durch Zusatz einer passenden Salzlösung herbei. — Stets war ich auf das Sorgfältigste darauf bedacht, alle anderen Einflüsse, auſser den gewünschten der Zusatzflüssigkeit, auszuschlieſsen. Ich brachte einen Tropfen der Zusatzflüssigkeit auf den gut gereinigten Finger und stach diesen durch den Tropfen hindurch mit geglühter Nadel an. Mit dem Gemisch des Blutes

und der Zusatzflüssigkeit beschickte ich ein Hollundermarkplättchen in der schon geschilderten Weise. —

Ich habe bei den Versuchen dieser Arbeit stets mein eigenes Blut benutzt, wenn ich nicht besonders die Benutzung einer anderen Blutart erwähne.

Ganz kurz muſs ich einige Worte über Isotonie vorausschicken. Der Begriff ist von dem Botaniker de Vries aufgestellt, und von Hamburger sind speciell die isotonischen Verhältnisse des Blutes untersucht worden. Hat man eine bestimmte Zellart, so läſst sich eine Salzlösung finden, in welcher die Zelle kein Wasser abgiebt und kein Wasser aufnimmt, nicht quillt und nicht schrumpft. Solche Salzlösung nennt man isotonisch für die bestimmte Zellart. Weniger konzentrierte Salzlösungen bewirken eine Quellung der Zelle, sie sind hypisotonisch, konzentriertere eine Schrumpfung, sie heiſsen hyperisotonisch. Das ist in aller Kürze der Begriff der Isotonie. Für Froschblutkörperchen ist eine 0,6 proz. Na Cl-Lösung annähernd isotonisch, für menschliches Blut eine 0,7 bis 0,8 proz. Lösung. Eine absolut isotonische Lösung giebt es nicht, wie Hamburger gezeigt hat. Bei jeder Salzlösung kann man nun zwei Wirkungen unterscheiden, erstens die Salzwirkung, die von der Konzentration der Lösung abhängt und zweitens die specifische Wirkung des Salzes. Diese ist bei den indifferenten Salzen nicht oder nahezu nicht vorhanden.

Zusatz von Aqua destillata zum Blut.

Schon Alexander Schmidt hat hervorgehoben, daſs durch Zusatz von wenig Wasser die Gerinnung beschleunigt wird, daſs durch Zusatz von viel Wasser dieselbe stark verzögert bezw. ganz aufgehoben wird. Auch älteren Autoren waren diese Thatsachen bekannt.

Es ist also leicht, durch Wasserzusatz die Gerinnung des Blutes zu hindern. Bekannt ist auch die morphologische Wirkung des destillierten Wassers auf die roten Blutkörperchen. Dieselben quellen, verlieren ihr Hämoglobin, werden zu Blutkörperchenschatten. Daſs diese Erscheinungen mit dem Ausbleiben der Gerinnung in gewissen Zusammenhang zu bringen sind, ist noch nicht ausgesprochen. Beobachtet man in der vorhin angegebenen Weise Blut, zu welchem man Aqua destillata gefügt hat, so findet man, daſs auſserordentlich wenig Abschnürungen vor sich gehen; die Blutkörperchen erscheinen rund, nur gelegentlich

sieht man ein Plättchen, an einem Fädchen mit einem Erythrocyten in Zusammenhang lebhaft tanzende Bewegungen ausführend. Mitunter kann man auch eine Abschnürung noch selbst von den Schatten der roten Blutkörperchen beobachten. Beobachtet man länger, und war der Wasserzusatz nicht zu stark, so bemerkt man die Bildung von glänzenden Fibrinfäden, jedoch viel später als in unverdünntem Blute. — Hat man sehr viel Wasser hinzugesetzt, so werden bekanntlich bald alle roten Blutkörperchen zu Schatten, es findet völlige Lösung des Hämoglobins statt.

An den weifsen Blutkörperchen kann man unter dem Einfluſs des Wassers weit weniger intensive Änderungen beobachten, sie nehmen meist Kugelgestalt an und sind deutlich granuliert. Ihre Veränderungen sind vielfach beschrieben.

Zusatz von Essigsäureanhydrid.

Man bedient sich bekanntlich des Essigsäureanhydrids, um zwecks Zählung der Leukocyten die störenden roten Blutkörperchen „aufzulösen". Beobachtet man diesen Vorgang unter dem Mikroskop, so sieht man, daſs ein völliger Hämoglobinverlust der roten Blutkörperchen eintritt. Doch sind dieselben bei aufmerksamer Beobachtung zum Teil noch als Schatten zu erkennen. Daſs sie nicht ganz vernichtet sind, dafür sprechen Thatsachen, die ich später erwähnen werde. Abschnürungen von den Schatten der roten Blutkörperchen konnte ich bei Zusatz von Essigsäureanhydrid nicht wahrnehmen. Ebenso wenig konnte ich direkt unter dem Mikroskop Fibrinbildung beobachten. Lieſs man aber Blut mit Zusatz von Essigsäureanhydrid 24 Stunden im Gläschen stehen, oder noch länger, so konnte man die Bildung kleiner farbloser Gerinnsel konstatieren. Die weifsen Blutkörperchen, deren Aussehen in Essigsäureanhydrid hinlänglich bekannt sein dürfte, zeigten, auch wenn Gerinnselbildung eingetreten war, keine Zerfallserscheinungen. — In vieler Hinsicht verhält sich also Essigsäureanhydrid ähnlich wie Aqua destillata zum Blut, nur wirkt es stärker. Andere gemeinsame Gesichtspunkte in der Wirkungsweise beider Substanzen werden wir noch kennen lernen.

Zusatz von Kalium chloricum.

Die Wirkungen des chlorsauren Kalis auf das Blut lassen sich in zwei verschiedene Richtungen sondern: a) specifische Wirkungen, b) Salzwirkungen.

Die specifische Wirkung kann durch die Chlorsäure oder durch das Kalium bedingt sein. Eine specifische Wirkung der Kalisalze auf das Blut ist nicht vorhanden, wohl aber hat Marchand nachgewiesen, dafs die chlorsauren Salze im Blute eine Methämoglobinbildung hervorbringen. Marchand glaubte, dafs dadurch die Giftwirkung des chlorsauren Kalis erklärt werde.

Schon ihm war aufgefallen, dafs, wenn man Kalium chloricum zum Blute setzt, keineswegs sofort die Methämoglobinbildung eintritt, vielmehr oft erst nach Stunden. Stockvis hat später diesen Umstand für seine Anschauung, die Methämoglobinbildung sei eine Fäulniserscheinung, benutzt. Die Methämoglobinbildung kann man makroskopisch an der Farbenänderung erkennen. Man kann so beurteilen, wann diese Umänderung im Blute des Hollunderplättchens eintritt. Nie habe ich eine charakteristische Umwandlung der Blutkörperchen bei diesem Vorgang beobachtet. Ich habe den Versuch auch in der Weise angeordnet, dafs ich Blut in ein Gläschen fliefsen liefs, das Kalium chloricum enthielt. Ich untersuchte dann von Zeit zu Zeit mikroskopisch das Blut. Es läfst sich auf diese Weise weit besser der Zeitpunkt des Eintritts der Methämoglobinbildung beurteilen. Auch auf diese Weise konnte ich keine specifischen morphologischen Veränderungen der Blutkörperchen bei der Methämoglobinbildung entdecken.

Die Salzwirkungen des chlorsauren Kalis sind, kurz gesagt, dieselben wie bei anderen indifferenten Salzen. Theoretisch ist der isotonische Wert einer $KClO_3$-Lösung 1,22 Proz. für Zellen, deren Isotonie durch eine 0,58 proz. NaCl-Lösung gegeben ist. Nach meinen Versuchen liegt der isotonische Wert des $KClO_3$ für rote Blutkörperchen zwischen 1,2- bis 1,4 prozentiger Lösung. In dieser Konzentration treten die geringsten Änderungen der Blutkörperchen auf. Bei Hypisotonie bis 1 Proz. haben wir vorwiegend Wasserwirkung, die bei ganz schwachen Lösungen zu völliger Abblassung der roten Blutkörperchen führt, während in etwas stärkeren Lösungen (0,75 Proz.) die roten Blutkörperchen nur gequollen und blasser als normal erscheinen. In isotonischen Lösungen finden wir stets neben einer Anzahl gut erhaltener roter Blutkörperchen solche, welche vorwiegend Wasserwirkung, andere, welche vorwiegend Salzwirkung zeigen, d. h. sich dem Bilde nähern, das man durch Betrachtung von Blut, mit stärkeren Lösungen gemischt, erhält. Die hyperisotonischen Lösungen bewirken Schrumpfung der roten Blutkörperchen, Abschnürungen,

Plasmorhexis und Plasmoschise, Blutplättchenbildung, wie ich beim Kochsalz noch weiter beschreiben werde und wie ich hier, um nicht zu ermüden, nicht weiter ausführen will. Die interessantesten Befunde waren jedoch die, welche den Einfluſs der Kalium chloricum-Lösung auf die Gerinnung zeigten. Diese werde ich später im Zusammenhang darstellen.

Zusatz von NaCl zum Blut.

Das Kochsalz beansprucht bei Gerinnungsversuchen ein besonderes Interesse aus zwei Gründen. Erstens ist es das am häufigsten gebrauchte Salz, das indifferenteste, das als physiologische Kochsalzlösung auch in der praktischen Medizin angewandt wird. Zweitens wirkt es je nach seiner Konzentration ganz verschieden auf die Blutkörperchen und die Gerinnung. Zunächst sind hinsichtlich der Wirkungen hyperisotonische, isotonische und hypisotonische Lösungen zu unterscheiden, dazu kommt die konzentrierte Lösung. Was die Wirkungen der drei ersten Lösungen betrifft, so ist vorhin in der kurzen Erörterung über Isotonie das Nötige gesagt. Die morphologischen Veränderungen des Blutes unter dem Einflusse des Kochsalzes sind vielfach beschrieben worden; auch die Beobachtung im Hollundermarkplättchen ist für Kochsalzblut von Arnold schon angewandt worden. In meiner früheren Arbeit habe ich die Resultate mitgeteilt, die ich durch Zusatz von Kochsalzlösungen teilweise unter Hinzufügung von Farbstoffen erhielt. Ich kann also wohl über die Beschreibung dieser Erscheinungen hinweggehen. Hier will ich hervorheben, daſs das Gesetz, hyperisotonische Lösungen bewirkten Schrumpfung, in seiner allgemeinen Fassung nicht zutrifft. Stellt man sich eine konzentrierte Kochsalzlösung her und fügt hierzu Blut, das man in der angegebenen Weise beobachtet, so findet durchaus keine Schrumpfung der roten Blutkörperchen statt. Dieselben behalten ihre runde Form, werden etwas heller, die Delle wird weniger deutlich. Stechapfelformen fehlen gänzlich, Abschnürungen sind überhaupt nicht zu beobachten. Dieses Bild ist so völlig verschieden von dem, das man in einer „hyperisotonischen Lösung“ von ca. 2 Proz. erblickt, daſs ich dringend jedem empfehle, der für diese Fragen Interesse hat, sich von der angeführten Thatsache zu überzeugen. Es ist also nicht zutreffend, daſs hyperisotonische Lösungen in jedem Falle Schrumpfungen der roten Blutkörperchen bewirken, sie thun dies nur bis zu einem gewissen Konzentrationsgrade;

Lösungen, die über diesen Grad hinausgehen, haben eine ganz andere Wirkung.

Wie steht es nun mit dem Einfluſs der Kochsalzlösungen auf die Gerinnung? Stark hypisotonische Lösungen verhalten sich gleich wie das destillierte Wasser, d. h., werden sie in verhältnismäſsig groſser Menge dem Blute hinzugefügt, so hindern oder verzögern sie die Gerinnung. Isotonische Lösungen wirken nur durch die Verdünnung auf das Blut ein. In stark verdünntem Blute tritt die Gerinnung weniger rasch ein, als in unverdünntem. Das ist eine allgemein bekannte Thatsache. Hyperisotonische Lösungen bis zu etwa 10 Proz. bewirken eine Beschleunigung der Gerinnung. Schon nach kurzer Zeit kann man, wenn man solche Lösungen zum Blute setzt, Fibrin mikroskopisch, bald auch makroskopisch nachweisen, wenn man den Versuch im Gläschen anstellt. — Konzentrierte Salzlösungen hindern die Gerinnung und sind zu diesem Zwecke seit Alexander Schmidt vielfach im Gebrauch. Auch hat sich Zahn der konzentrierten Salzlösung bedient, um Thrombose zu erzeugen, gleichzeitig aber die Gerinnung zu hindern. — Die hochgradigsten Veränderungen der roten Blutkörperchen werden durch die hyperisotonischen Lösungen hervorgebracht. Die Abschnürungserscheinungen kann man am besten nach Bettmann in 5- bis 10prozentiger Lösung der Haloidsalze verfolgen. Hier findet man massenhafte Zerfallserscheinungen an den roten Blutkörperchen, sie entsenden geknöpfte Fortsätze, die lebhaft tanzende Bewegungen ausführen, es treten Plättchen in vermehrter Menge, Körnchenhaufen auf. Ganz anders bei Anwendung der konzentrierten Lösung, die die Gerinnung verhindert. Sie verhindert zugleich die Abschnürungen, die Bildung von Blutplättchen.

Durch diese Verhältnisse ist eine Möglichkeit gegeben, sich davon zu überzeugen, daſs Gerinnung und Veränderungen an den roten Blutkörperchen Hand in Hand gehen.

Hat man zu Blut destilliertes Wasser gesetzt und auf diese Weise die Gerinnung verzögert, so kann man in einer solchen Flüssigkeit Gerinnung hervorrufen, wenn man eine so konzentrierte Kochsalzlösung hinzufügt, daſs die ganze Lösung leicht hyperisotonisch wird. Macht man diesen Versuch im Gläschen, so kann man bald das Auftreten von Fibringerinnseln konstatieren. Beobachtet man mikroskopisch das Blut, so hat man folgenden Befund. Die unter dem Einflusse des Wassers gequollenen,

blassen, roten Blutkörperchen verkleinern sich und erhalten zugleich eine intensivere Farbe, sie beginnen Fortsätze auszusenden, Stechapfelformen anzunehmen, Blutplättchen treten in der Flüssigkeit auf, kurz wir haben das Bild, das wir gewohnt sind, bei der Gerinnung des Blutes zu finden. Vielfach kann man beobachten, dafs auch die ganz blassen Blutkörperchenschatten Abschnürung zeigen, häufig unter Wiedergewinnen ihres Hämoglobingehaltes, eine Erscheinung, der ich im nächsten Kapitel noch einige Worte widmen werde.

Anstatt des Kochsalzes konnte ich auch ein anderes Salz, z. B. das Glaubersalz oder das Kalium chloricum, gebrauchen. Setzte ich z. B. zu einer Blutlösung in Aqua destill. ein etwa gleiches Volumen einer 5prozentigen Kalium chloricum-Lösung, so erhielt ich Gerinnung, verbunden mit Abschnürungsvorgängen, Blutplättchenbildung, kurz der ganzen, genügend geschilderten Erscheinungsreihe an den roten Blutkörperchen.

Anstatt der Auflösung der Blutkörperchen in Wasser wählte ich diejenige in Essigsäureanhydrid. Ich fügte 5 Proz. Kalium chloricum-Lösung hinzu. Ich konnte nun den Eintritt der Gerinnung beobachten, bald waren kleine, gefärbte Gerinnsel in der Flüssigkeit zu konstatieren. Verfolgte ich den Vorgang unter dem Mikroskop, so konnte ich wiederum zuerst das Hineinwandern des Hämoglobins in die roten Blutkörperchen — wie ich es vorläufig kurz nennen will — beobachten. Dadurch wurden die roten Blutkörperchen, die vorher gar nicht sichtbar waren, wieder dem Auge sichtbar gemacht und nun bemerkte man zugleich, dafs an ihnen Schrumpfung und Abschnürungen eintraten. Man kann also in einer Blutauflösung in Wasser bezw. in Essigsäureanhydrid schnell Gerinnung hervorrufen dadurch, dafs man derselben in passender Weise Salzlösungen hinzufügt.

Man kann aber auch das Experiment wenigstens bezüglich des Wassers umkehren. Wir können — das ist vielfach erwiesen — Blut, das durch konzentrierte Kochsalzlösung ungerinnbar gemacht wurde, wieder zum Gerinnen bringen dadurch, dafs wir der Lösung Wasser hinzusetzen. — Die Beobachtung dieses Vorganges unter dem Mikroskop ergiebt, dafs die Blutkörperchen unter dem Einflusse des Wassers nun Schrumpfungserscheinungen darbieten, Abschnürungen etc. und rasch dem Zerfall entgegengehen, während die Gerinnung eintritt. Die Experimente von Heinz (Virch. Arch., Bd. 122) sind in dieser

Weise zu deuten. Heinz spritzte konzentrierte Kochsalzlösungen Fröschen in den Lymphsack und fand neben anderen Erscheinungen eine Vernichtung der roten Blutkörperchen, so dafs das Tier in einigen Tagen starb. Ganz ähnliche Störungen konnten beim Warmblüter bei subcutaner Injektion von konzentrierter Kochsalzlösung beobachtet werden. Heinz teilt mit, dafs bei diesen Injektionen Gefäfsverstopfungen konstatiert werden. Es ist nicht die konzentrierte Lösung an sich, welche die Veränderungen der Blutkörperchen bewirkt, sondern diese Lösung macht durch Diffusion das Blut hyperisotonisch, es ist, als ob eine hyperisotonische Lösung in gröfserer Menge dem Blute hinzugefügt würde. Dadurch findet Schrumpfung, Untergang der roten Blutkörperchen statt. Dafs dabei Gerinnungen in den Gefäfsen stattfinden, zeigt ebenfalls, dafs der Vorgang in der eben angegebenen Weise gedeutet werden mufs. Konzentrierte Kochsalzlösung, direkt in die Gefäfse injiziert, erzeugt keine Gerinnung (Zahn).

Zusatz von Glaubersalz.

Glaubersalz verhält sich dem Kochsalz so ähnlich, dafs ich den Leser nicht damit ermüden will, in vielen Punkten das zu wiederholen, was dort schon gesagt ist.

Zusatz von oxalsaurem Ammonium.

Um die Gerinnung des Blutes zu verhindern, bedient man sich im chemischem Laboratorium des oxalsauren Ammoniums.

Ich beobachtete die mikroskopischen Veränderungen, welche sich im Blute bei Zusatz dieser Substanz zeigen. Man kann dieselbe als Körnchen direkt als Substanz, besser aber als Lösung dem Blute hinzufügen. Ich wählte eine mäfsig konzentrierte Lösung. Man erhält, wenn man so verfährt, ein recht charakteristisches Bild unter dem Mikroskop. Sämtliche roten Blutkörperchen erscheinen leicht gequollen, blasser als normal, die Delle ist nicht mehr nachzuweisen. Häufig sieht man, dafs Hämoglobin die Maschenwände des Hollundermarks tränkt. Es ist also ein Hämoglobinaustritt vorhanden. An den weifsen Blutkörperchen konnte ich keine wesentlichen Veränderungen nachweisen. An den roten Blutkörperchen bemerkte man einige ganz wenige Abschnürungen, doch waren dieselben minimal und vollzogen sich ganz aufserordentlich langsam. Doch konnten diese wenigen Abschnürungen niemals das Gesamtbild stören.

Irgend eine bedeutendere Plättchenbildung war in diesen Präparaten nicht zu entdecken. Liefs man Blut in Ammoniumoxalatlösung längere Zeit stehen, so konnte man kleine Gerinnselbildungen beobachten, ja minimale Gerinnsel waren schon mitunter nach zehn Minuten vorhanden. Dafs aber diese eben minimal waren, konnte man sehr gut durch Vergleich mit dem Verhalten des Blutes in Salzlösungen sehen, welche die Gerinnung begünstigen. Nie konnte ich das Gerinnen einer solchen Mischung von Blut und oxalsaurem Ammonium zu einer Gallerte feststellen.

Beobachtet man die Lösung von Blut und oxalsaurem Ammonium mikroskopisch längere Zeit hindurch, so kann man in späteren Stadien sehen, dafs eine Anzahl roter Blutkörperchen durch Plasmolyse zu Grunde gehen. Die grofsen Leukocyten scheinen allmählich deutlicher zu werden, man kann an den Leukocyten Abschnürungen kleiner, granulaähnlicher Gebilde beobachten. Die kleinen Leukocyten dagegen wurden nicht deutlicher, schienen im Gegenteil abzublassen.

Mosen und Druebin haben mit Hülfe von Ammoniumoxalatlösung wägbare Mengen von Blutplättchen hergestellt. Dafs ich nur wenig Blutplättchenbildung in der Ammoniumoxalatlösung beobachten konnte, hängt zum Teil wohl mit der Konzentration der verwendeten Lösung zusammen. Aufserdem aber haben die genannten Autoren noch viele andere Einflüsse als das Ammoniumoxalat auf das Blut wirken lassen. Sie haben es geschüttelt und centrifugiert. Es ist klar, dafs diese mechanischen Beeinflussungen keineswegs gleichgültig für die roten und weifsen Blutkörperchen sind.

Zusatz von glykocholsaurem Natron.

Eine 2prozentige Lösung von glykocholsaurem Natron wurde von Alexander Schmidt verwandt, um die Gerinnung zu hindern. Mit einer solchen Lösung machte ich zunächst makroskopische Versuche und fand, dafs die Gerinnung durch Zusatz derselben bedeutend verzögert wird. Unter dem Mikroskop sieht man, dafs an den roten Blutkörperchen durch das glykocholsaure Natron fast keine Änderung hervorgebracht wird. Dieselben zeigen eine schöne runde Form, Abschnürungen und Plättchenbildungen fehlen. Einer dieser Versuche wurde an einem Vormittag angestellt. Nachmittags, nach mehreren Stunden also, war in dem Plättchen, das das Blut mit glykocholsaurem Natron

enthielt, noch keine Gerinnung nachzuweisen. Die roten Blutkörperchen waren sämtlich wohl erhalten und zeigten keine Abschnürungen. Zum Vergleich war ein Präparat von reinem Blute an demselben Vormittag angefertigt worden. Dieses zeigte schon nach kurzer Zeit Gerinnung und am Nachmittag waren die Maschen des Hollundermarks zum grofsen Teile vollständig mit Fibrin ausgefüllt. Wir finden also auch in diesem Falle, dafs das Ausbleiben der Gerinnung begleitet war von dem Ausbleiben gewisser Erscheinungen an den roten Blutkörperchen.

Zusatz von Chlorcalcium zum Blute.

Dafs den Kalksalzen grofse Wichtigkeit bei der Gerinnung zukommt, so dafs man ihnen sogar die Hauptrolle bei diesem Vorgange zugeschrieben hat, das habe ich schon im 1. Kapitel auseinandergesetzt. Wenn nun auch die Theorieen, welche das Fibrin als eine Kalkverbindung darstellen, als widerlegt gelten können durch die Arbeiten Hammarstens, so räumt doch auch Hammarsten dem Kalk eine besondere Stellung, eine andere, als den anderen Salzen, ein. Wie ich erwähnte, glaubt Hammarsten, dafs die specifische Wirkung der Kalksalze auf die Gerinnung mit der Bildung des Fermentes im Zusammenhange steht. Hierauf werde ich noch zurückkommen, hier sei nur die oft festgestellte Thatsache hervorgehoben, dafs Zusatz von Kalksalzen, speciell des Chlorcalciums, das zu diesen Versuchen sehr bequem zu verwenden ist, die Gerinnung beschleunigt. Davon kann man sich auch rasch überzeugen, zugleich davon, dafs die Konzentration der angewendeten Chlorcalciumlösung in ziemlich weiten Grenzen schwanken darf. Es ist nun interessant, die Veränderungen des Blutes durch das Chlorcalcium mikroskopisch zu beobachten.

Man findet sofort nach Entnahme des Blutes bei schnellstem Operieren fast kein einziges rotes normales Blutkörperchen. Insgesamt zeigen dieselben Stechapfelformen, stärkste Schrumpfung und intensive Färbung mit Hämoglobin. Man kann zahlreiche Abschnürungen beobachten, massenhaft treten Plättchen und Körnchen im Gesichtsfelde auf. Sehr bald bemerkt man Fibrinfäden. Oft habe ich zu gleicher Zeit ein Präparat ohne Zusatz von Chlorcalcium und ein solches mit diesem Zusatz angefertigt, stets konnte ich die beschleunigte Gerinnung kenntlich an dem Auftreten von echtem Fibrin nachweisen, ebenso gut wie das leicht im Reagensglase gelingt. Das Bild, das durch Chlorcal-

cium unter dem Mikroskop am Blut erzeugt wird, hat grofse Ähnlichkeit mit dem von Arnold bei Zusatz von 10 Proz. Jodkaliumlösung beobachteten. Hier wie dort zahlreiche Abschnürungen und Plättchenbildung. Doch gehen in der Chlorcalciumlösung die Abschnürungen noch weit rascher vor sich und führen in kürzester Zeit zur Gerinnung, während Jodkalium fixierend wirkt. Da das Chlorcalcium die Gerinnung befördert, ist es sehr geeignet, in Blut, das durch andere Mittel schwer gerinnbar gemacht wurde, Gerinnung hervorzurufen. Am einfachsten ist es, wenn man die Blutveränderungen bei diesem Vorgange mikroskopisch beobachten will, das Blut durch reichlichen Zusatz von Aqua destillata schwer gerinnbar zu machen. Fügt man dann Chlorcalcium hinzu, so tritt sehr bald Gerinnung ein. Mikroskopisch beobachtet man dabei die gleichen Vorgänge, wie nach Hinzufügen einer Kochsalzlösung. Nur sind die Vorgänge entsprechend der intensiveren Wirkung des Chlorcalciums auch stärker und rascher, es genügt eine kleinere Menge Chlorcalciumlösung zur Herbeiführung des Effektes.

Auch nachdem ich das Blut in der vorhin beschriebenen Weise durch glykocholsaures Natron ungerinnbar gemacht hatte, fügte ich Chlorcalcium hinzu und beobachtete die Veränderungen. Man kann sehen, dafs in Blut und glykocholsaurem Natron durch Hinzufügen von Chlorcalcium Gerinnung hervorgebracht wird. Mikroskopisch findet man Schrumpfung und Plättchenbildung an den roten Blutkörperchen. Am besten gelang der Versuch, wenn ich zu einem Hollundermarkplättchen, das Blut mit glykocholsaurem Natron enthielt, vorsichtig von der Seite her Chlorcalciumlösung hinzufliefsen liefs. Ich konnte dann beobachten, wie von der Seite, an welcher das Chlorcalcium zufloſs, die Veränderungen der roten Blutkörperchen ausgingen. Dort beobachtete ich massenhafte Blutplättchenbildung und bald Auftreten sowohl von fädigem wie körnigem Fibrin. Man kann den Versuch auch in der Art machen, dafs man unter das Hollunderplättchen mit glykocholsaurem Natron und Blut ein Hollunderplättchen, mit Chlorcalciumlösung getränkt, legt. Dann ist der Zusatz des Chlorcalciums ebenfalls ein allmählicher und die Veränderungen erfolgen nicht allzu stürmisch.

Zusatz von Harnsäure.

Harnsäure befördert wie andere Produkte des Stoffwechsels die Gerinnung. Doch ist dieselbe sehr viel weniger zu diesen

Studien geeignet, als die übrigen eben angeführten Stoffe, weil sie in so aufserordentlich geringem Mafse in Wasser löslich ist. Daher hat es keine nennenswerte Wirkung auf die Gerinnung, wenn man an die Unterseite des mit Blut beschickten Hollunderplättchens ein kleines Körnchen reiner Harnsäure bringt. Löst man soviel als möglich Harnsäure in Wasser und setzt diese Lösung dem Blute zu in der gewohnten Weise, so kann man eine geringe Beschleunigung der Gerinnung wohl wahrnehmen, auch schienen vermehrte Stechapfelformen vorhanden zu sein. Es kann sich aber das Bild an Eindeutigkeit und Klarheit nicht entfernt mit dem durch Chlorcalcium erzeugten messen, ich habe daher auch nur wenige Versuche mit Harnsäure angestellt.

Einzelne Beobachtungen.

Meine Beobachtungen an Blut in Jodkaliumlösung übergehe ich, da ich den Mitteilungen Arnolds in dieser Beziehung nichts hinzuzufügen habe.

Vielleicht kann ich in diesem Zusammenhange noch auf Beobachtungen hinweisen, die Bettmann an dem hiesigen pathologischen Institut gemacht hat und die ich vielmals nachgeprüft habe, freilich nicht bei Gelegenheit der hierher gehörigen Untersuchungen. Bettmann benutzte zur Ausführung der von ihm angegebenen Resistenzbestimmung eine modifizierte Lugolsche Lösung, Jod 1, Jodkalium 2,0, Aqua 150. Diese Lösung habe ich bei Nachprüfung der Bettmannschen Angaben vielfach verwandt. Bettmann hat nach Zusatz von Säugetierblut zu dieser Lösung helle und dunkle Blutkörperchen unterschieden, eine Beobachtung, die jeder leicht bestätigen kann. Bettmann hebt hervor, dafs die Blutkörperchen, wenn man nach seiner Methode verfährt, vollkommen wohl erhalten seien. Dies ist durchaus zutreffend, die Blutkörperchen zeigen keine Abschnürungen. Obwohl ich viel mit der Bettmannschen Flüssigkeit arbeitete, konnte ich in dieser nie Gerinnung wahrnehmen, nie Fibrin unter dem Mikroskop feststellen, wenn die Mischung im Thoma-Zeifsschen Apparate eine gute gewesen war. Diese Gerinnungshinderung hat jedoch andere Ursachen als die Hinderung z. B. durch konzentrierte Kochsalzlösung. Nach meinen Erfahrungen und besonders nach den Angaben Bettmanns scheint es zweifellos, dafs durch die erwähnte modifizierte

Lugolsche Lösung eine Fixierung der roten Blutkörperchen zu Stande kommt.

Erstickungsblut. Bekanntlich ist die Gerinnung des Erstickungsblutes verzögert. Es war daher von Interesse, das Blut eines Erstickten im Hollundermarkplättchen zu untersuchen. Es war zu erwarten, dafs das Bild des Erstickungsblutes nicht so überzeugend sein würde, wie das des Blutes, welches man durch Salzlösung an der Gerinnung gehindert hat. Das Experiment ist nicht so rein. — Im Sommer kam hier ein Arbeiter, der bei Ausräumung einer Grube erstickt war, zur Sektion. Ich untersuchte das Blut und das Bild, das ich gewann, übertraf weit meine Erwartungen. Die roten Blutkörperchen waren blafs, weniger deutlich begrenzt als normal, nur wenige Stechapfelformen waren zu sehen, Abschnürungen waren in sehr geringem Mafse vorhanden, die Plättchen- und Körnchenzahl war aufserordentlich gering. Ich hatte also wiederum den Befund, bei verzögerter Gerinnung nur wenig Abschnürungen, nur wenig Veränderungen an den roten Blutkörperchen.

Ich ging sodann auch experimentell vor und erstickte ein Kaninchen. Hier traf meine Erwartung ein, das Bild, das sich darbot, war nicht befriedigend. Zwar konnte man annehmen, dafs Abschnürungen wohl weniger vorhanden waren, als normal; da aber ein genauer zahlenmäfsiger Ausdruck der Veränderungen nicht möglich ist, so ist selbstverständlich ein zweifelhafter Befund gar nicht verwertbar, auch konnte in der Gerinnungszeit makroskopisch keine wesentliche Veränderung nachgewiesen werden. Da dieses Experiment wenig Erfolg versprach, so habe ich es nicht wiederholt. Ich kann es zum Studium der hier geschilderten Veränderungen nicht empfehlen. Dafs bei dem erstickten Arbeiter der Befund ein anderer war, als in dem Experiment, mag daraus erklärt werden, dafs die Erstickung durch giftige Gase herbeigeführt wurde, die jedenfalls anders wirkten als die Kohlensäure, mit der das Blut des strangulierten Kaninchens überladen wurde.

Zusatz von Alkohol. Ganz kurz will ich noch ein Experiment erwähnen, das ebenfalls leicht angestellt werden kann und im Zusammenhang verwertet werden soll. Setzt man Alkohol zum lebenden Blute, so findet ein explosionsartiges Auseinanderfallen der roten Blutkörperchen in kleinste Körnchen und Plättchen statt, die dann durch die Wirkung des Alkohols bald fixiert werden. Man kann dieses Experiment in verschie-

dener Weise, auch direkt unter dem Deckglase, anstellen, indem man von der Seite Alkohol zum Blut fliefsen läfst. Alkohol koaguliert bekanntlich das Blut sehr schnell. — Zu einer wahren Fibrinbildung kommt es allerdings nicht, die Plättchen werden fixirt und bilden ein festes Koagulum. Daher ist diese Beobachtung nur in bestimmter Beziehung verwertbar.

Zusammenfassung und Besprechung.

Wenn wir die mitgeteilten Beobachtungen überblicken, so können wir folgenden Satz als erwiesen aussprechen. Wenn die Gerinnung durch irgend welche Zusätze verzögert oder ganz verhindert wird, so zeigen die roten Blutkörperchen nur wenig Veränderungen, sie behalten ihre Gestalt, werden meist etwas gröfser und blasser. Vor allen Dingen zeigen sie keine oder nur sehr geringe Abschnürungen. Es sind fast keine Blutplättchen nachzuweisen. — Befördert man die Gerinnung durch irgend welche Mittel, so treten umgekehrt aufserordentlich zahlreiche Abschnürungen ein, das Gesichtsfeld ist mit Abschnürungsprodukten roter Blutkörperchen, mit Blutplättchen, übersäet. Hieraus ist der Schlufs zu ziehen, dafs zum mindesten beide Erscheinungen in einem gewissen Zusammenhange stehen. Entweder können beide gleich nebeneinander geordnet sein, oder sie können zu einander in einem kausalen Verhältnis stehen. Man kann annehmen, dafs dieselbe Ursache die Gerinnung und zugleich die Formveränderungen der roten Blutkörperchen veranlafst, bezw. ihr Ausbleiben beide Erscheinungen verhindert, — oder man kann meinen, dafs die Erscheinungen an den roten Blutkörperchen Gerinnungsbedingungen sind, dafs die Abschnürungsprodukte das Material für das Fibrin liefern oder wenigstens in ganz bestimmter Beziehung zu dem Fibrin stehen. Gegen die erste Anschauung kann man füglich nichts einwenden, sie ist eine Registrierung der Thatsachen, die durch die Experimente, welche ich anstellte, sicher festgestellt wird. Was anderes ist es mit der Frage nach dem ursächlichen Zusammenhange. Autoren, welche den weifsen Blutkörperchen ausschliefslich das Recht zugestehen, bei der Gerinnung mitzuwirken, könnten bei ihrer Ansicht bleiben und den beschriebenen Vorgang an den roten Blutkörperchen als absolut zufällig ansehen. Gegen die Beteiligung der roten Blutkörperchen an der Gerinnung ist von jeher der Grund ins Feld geführt worden, dafs Flüssigkeiten, welche gar keine roten Blutkörperchen enthalten, gerinnen, wie

z. B. die Transsudate und Exsudate, wie vor allem die Lymphe. Dieses Argument ist allerdings ein Beweis dafür, dafs die Gerinnung ohne rote Blutkörperchen zu Stande kommen kann, was ich keineswegs leugne, jedoch nicht dafür, dafs dieselben bei der Gerinnung des Blutes ohne Bedeutung sind. Die Fibrinbildung selbst scheint in den meisten Fällen, etwa von dem Stromafibrin Landois' und den ähnlichen erwähnten Erscheinungen abgesehen, aus der Flüssigkeit in einer Weise zu erfolgen, die nicht unpassend von vielen Autoren mit einem Krystallisationsprozefs verglichen ist, wenn auch von einer eigentlichen Krystallisation nicht die Rede sein kann. Die körperlichen Elemente des Blutes können also — wenn sie in ursächlicher Beziehung zur Fibrinbildung stehen — durch ihren Zerfall nur das Material zur Fibrinbildung liefern, was ja hinreichend durch die chemische Reindarstellung des Fibrins aus dem Fibrinogen erwiesen wird. Dafs dieses Material nur den Leukocyten entstammt, oder allen Zellen, nur nicht den roten Blutkörperchen, ist eine Behauptung, die keineswegs als erwiesen gelten kann. Chemisch ist sie sicher nicht evident gemacht, hat doch selbst Al. Schmidt zugegeben, dafs die roten Blutkörperchen die Gerinnung beförderten. Morphologisch hat man die Beteiligung der Leukocyten zum Teil aus der direkten Beobachtung des Zerfalls erschlossen, zum Teil aus dem Tierexperiment. Dafs weifse Blutkörperchen bei der Gerinnung zu Grunde gehen, kann ich nach meinen Untersuchungen bestätigen, nur sind sie nicht die einzigen Elemente, die dies thun.

Wir können uns nach dem Mitgeteilten der Thatsache nicht verschliefsen, dafs die von Arnold genauer studierten und gewürdigten Veränderungen an den roten Blutkörperchen, die Abschnürungen etc., stets mit der Gerinnung einhergehen. Jedenfalls besteht also ein Zusammenhang beider Erscheinungen. Stellt man sich auf den von Schmidt geltend gemachten Standpunkt, dafs die körperlichen Elemente das Material der Gerinnung liefern, so ist durch die vorliegende Untersuchung die Sonderstellung, welche die Schmidtsche Theorie den roten Blutkörperchen einräumt, als unwahrscheinlich erwiesen. Wir sahen, dafs gerade die roten Blutkörperchen bei der Gerinnung intensivere Veränderungen zeigen als die weifsen, es liegt also auf der Hand, dafs morphologisch kein Grund existiert, den weifsen eine höhere Bedeutung zuzuschreiben als den roten. Zudem sahen wir, dafs die roten Blutkörperchen als Quelle der Blut-

plättchen gelten müssen, die man schon vielfach in nächste Beziehung zur Gerinnung gebracht hat. Nach Arnolds Arbeiten konnte es nicht zweifelhaft erscheinen, dafs den roten Blutkörperchen eine bedeutsame Rolle bei der Gerinnung zukäme; die vorliegende Arbeit bringt für die Arnoldschen Anschauungen einen neuen Beweis. Auch unter Berücksichtigung der chemischen Verhältnisse liegt kein Grund vor, den roten Blutkörperchen nicht eine ebenso bedeutsame Rolle wie den weifsen bei der Gerinnung zuzuschreiben. Chemisch stimmen die Bestandteile der roten Blutkörperchen mit denen des übrigen Protoplasmas im wesentlichen überein; dafs das Hämoglobin für die Gerinnung bedeutungslos ist, ist nachgewiesen. Können alle Zellen das Material zur Gerinnung liefern, so können es auch die roten Blutkörperchen. Zugleich ist der Beweis, dafs die roten Blutkörperchen keine Sonderstellung bezüglich der Gerinnung gegenüber allen anderen Zellen einnehmen — wie Zenker glaubte — von allgemeiner morphologischer Bedeutung. In einer neuen Beziehung ist damit erkannt, dafs das einzelne rote Blutkörperchen einer Zelle entspricht. Als solche kann es dieselben Veränderungen durchmachen wie eine andere Zelle, es kann ebensowohl der „Koagulationsnekrose“ unterworfen werden, wie andere Zellen.

Wichtig sind die vorliegenden Untersuchungen auch für die Frage, welche Teile des Blutes das Gerinnungsferment liefern. Es wäre sehr wohl möglich, dafs die Blutplättchen, welche sich von den roten Blutkörperchen abschnüren, als Fermentbildner anzusehen sind. Für diese Anschauung läfst sich die Thatsache anführen, dafs Kalksalze eine so intensive Plättchen- und Körnchenbildung bewirken. Die Wirkung der Kalksalze wird nun von Hammarsten mit der Fermentbildung in Zusammenhang gebracht. Diese Anschauung Hammarstens liefse sich also mit den vorliegenden Beobachtungen sehr wohl vereinen. Auch eine allgemeine Erwägung würde für eine solche Ansicht sprechen. Wir wissen, dafs Fermente durch die Thätigkeit von Zellen gebildet werden. Die Abschnürungsvorgänge an den roten Blutkörperchen stellen Erscheinungen des Absterbens dar. Es ist daher wohl denkbar, dafs durch die Abschnürungen Ferment, das in ihrem Körper gebildet war, frei wird. Hiermit wiederum stimmen die Anschauungen Alexander Schmidts gut überein, der später in den roten Blutkörperchen eine Hauptquelle der zymoplastischen Substanzen, der Fermentbildner, sah.

Wir könnten uns auch so ausdrücken: Die Blutplättchen, die zum gröfsten Teil von den roten Blutkörperchen abgegeben werden, enthalten zymoplastische Substanzen, sind Fermentbildner.

Doch mögen über diese Fragen weitere Untersuchungen entscheiden. Das eine glaube ich durch die vorstehende Arbeit festgelegt zu haben: Mit der Gerinnung des Blutes sind Zerfallserscheinungen an den roten Blutkörperchen verbunden, die als ein morphologischer Ausdruck der Gerinnung angesehen werden können. Wo diese Abschnürungserscheinungen von den roten Blutkörperchen in vermehrtem Mafse erscheinen, kommt Gerinnung zu Stande.

Natürlich läfst sich der letzte Satz nicht umkehren, Gerinnung kann vielmehr auch ohne rote Blutkörperchen überhaupt eintreten, worauf mehrfach hingewiesen wurde.

Siebentes Kapitel.

Anhang: **Beobachtung über Wiedereintritt des Hämoglobins in gequollene rote Blutkörperchen. — Schluſs.**

In seiner Habilitationsschrift S. 49 teilt Spiro folgendes mit: „Setzen wir zu Blut Wasser in genügender Quantität, so quellen allmählich alle roten Blutkörperchen derart auf, daſs ihr Lichtbrechungsvermögen gleich dem des Wassers wird, sie ganz aufgelöst erscheinen, und unter dem Mikroskop keine Blutscheiben, sondern nur eine gleichmäſsig gefärbte Flüssigkeit sichtbar ist, in welcher nur bei sehr starker Lichtabblendung undeutliche Schatten erkennbar sind. Setzt man zu solchen Lösungen nach Wooldridge Natriummonosulfat (oder irgend ein anderes Salz oder einen anderen stark „wasseranziehenden" Körper in genügender Konzentration), so wird den übermäſsig gequollenen Blutscheiben ihr Wasser entzogen, gleichzeitig aber auch der Farbstoff, das Hämoglobin, aus der Lösung hinaus in die nunmehr geschrumpften Scheiben hinein verdrängt. Bei genügendem Salzzusatz kann man unter dem Mikroskop die geschrumpften, aber stark gefärbten Blutscheiben schon durch ihre Färbung deutlich wieder von der Umgebung trennen." Spiro teilt diese Beobachtungen unter der Überschrift mit „Die Lösungsaffinität des Stromas der Blutscheiben für den Blutfarbstoff".

Bei Gelegenheit meiner angeführten Versuche machte ich Beobachtungen, die das hier von Spiro gesagte zu bestätigen schienen. Hatte ich durch destilliertes Wasser die roten Blutkörperchen vollständig ihres Farbstoffs beraubt und setzte nun 5 proz. Lösung von Kal. chloric. hinzu, so sah ich, daſs die Blutkörperchen unter starker Schrumpfung ihre Hämoglobinfarbe

wieder gewannen, dafs das Hämoglobin in die Stromata der roten Blutkörperchen wieder seinen Einzug hielt. Hatte man einen Blutkörperchenschatten ins Auge gefafst, so konnte man diesen Vorgang sehr schön direkt unter dem Mikroskop beobachten. Zunächst glaubte ich, dafs diese Erscheinung mit der Schrumpfung der roten Blutkörperchen zusammenhinge. Ich meinte, dafs bei der Schrumpfung die Lichtbrechungsverhältnisse andere würden, zweitens aber das Hämoglobin, das noch im Blutkörperchen enthalten sei, auf einen kleineren Raum eben durch die Schrumpfung beschränkt, das Blutkörperchen wieder deutlicher werden liefse. Ich mufste jedoch bei weiterer genauester Beobachtung des Vorganges diesen Gedanken aufgeben. Man kann sich davon überzeugen, dafs der Eintritt des Hämoglobins in die Blutkörperchen und die Schrumpfung derselben nicht zwei parallel laufende Prozesse sind. Der Eintritt des Hämoglobins geht vielmehr eher vor sich als die Schrumpfung. Welches indifferente Salz man nimmt, ist ziemlich gleichgültig, ich habe den Vorgang bei Zusatz von Kalium chloricum, Kochsalz, Glaubersalz beobachtet, am schönsten beim chlorsauren Kali. — Man kann den Versuch auch so anstellen, dafs man unter das Hollundermarkplättchen, das die Blutlösung in Aqua destillata enthält, einen Krystall von chlorsaurem Kali bringt. Die Lösung wird dann allmählich stärker salzhaltig und man kann so den erwähnten Eintritt des Hämoglobins in die roten Blutkörperchen gut beobachten. Interessant ist, dafs man statt Wasser auch Essigsäureanhydrid verwenden kann. Die Befreiung der roten Blutkörperchen von Hämoglobin gelingt mit Essigsäureanhydrid noch vollkommener als mit Wasser, nur mit Mühe lassen sich in der Lösung neben den weifsen Blutkörperchen bei engster Blende die Schatten der roten Blutkörperchen nachweisen. Legt man unter ein mit dieser Lösung beschicktes Hollunderplättchen einen Krystall von chlorsaurem Kalium, so kann man häufig in schönster Weise den Wiedereintritt des Hämoglobins in die Blutkörperchen beobachten. Mitunter sieht man auch, dafs sich von blassen Blutkörperchenschatten Plättchen abschnüren, die nun intensive Hämoglobinfarbe annehmen.

Es läfst sich nicht daran zweifeln, dafs durch Zusatz von Salzlösungen den Blutkörperchen ihr Hämoglobin zurückgegeben werden kann. Ich habe diese Präparate sowohl Herrn Geheimrat Arnold wie Herrn Professor Ernst demonstriert, die sich

von der Richtigkeit der Beobachtung überzeugten. Was die Erklärung derselben betrifft, so verweise ich auf Spiros Abhandlung. Ich wüfste nichts Besseres an die Stelle der dort gegebenen Erklärung zu setzen. — Nur scheint es mir allerdings wichtig zu sein, dafs die Blutkörperchen nicht gänzlich zerstört, getötet werden durch die erwähnten Prozeduren. Darauf sei ausdrücklich hingewiesen. An Froschblut, das dem Wasser gegenüber viel weniger resistent ist als Menschenblut, läfst sich der Versuch nicht anstellen, weil durch das Wasser bald eine völlige Zerstörung der Erythrocyten erfolgt.

Wichtig scheinen mir diese Thatsachen für die Theorie der Färbung werden zu können. Ich habe schon in einer früheren Arbeit auf eine Erscheinung hingewiesen, die sich durch eine rein chemische Auffassung der Färbungen nicht erklären läfst, auf den Eintritt von Methylviolett in die Hollundermarkmaschen und den Austritt desselben aus den Kernen der roten Froschblutkörperchen. Hier haben wir eine analoge Erscheinung vor uns. Schon damals wies ich auf die Wichtigkeit der Hofmeister-Spiroschen Versuche für die Auffassung der Färbungen hin. In demselben Sinne läfst sich auch der Filtrationsversuch Laurents (Centralbl. Path. 1900) mit seiner Methylenblau-Eosinmischung verwerten. Es würde mich jedoch hier zu weit führen, wollte ich eingehend das sehr schwierige Kapitel der mikroskopischen Färbung behandeln; vielleicht ist es mir vergönnt, bei anderer Gelegenheit darauf zurückzukommen.

Ich kann diese Arbeit nicht schliefsen, ohne allen denjenigen, welche mich während derselben in sehr gütiger Weise unterstützt haben, meinen herzlichsten Dank zu sagen. Vor allem erlaube ich mir, meinem hochverehrten Lehrer, Geheimrat Arnold, in dessen Laboratorium ich den gröfsten Teil dieser Untersuchungen vornahm, für seinen allezeit gütig gewährten Rat meine Dankbarkeit zu bezeugen. Ebenso bin ich Herrn Professor Hofmeister in Strafsburg, in dessen Laboratorium ich den chemischen Teil dieser Arbeit abschlofs, aufserordentlich verpflichtet. Nicht weniger gebührt aber mein Dank Herrn Professor Fleiner, der mir, während ich das Glück hatte, bei ihm Assistent zu sein, in freundlichster Weise die Zeit zu meinen Untersuchungen gewährte. Endlich möchte ich Herrn Dr. Spiro in Strafsburg und Herrn Professor Ernst, nunmehr in Zürich, meinen besten Dank sagen für die so häufige stets freundschaftliche Unterstützung.

Litteraturverzeichnis.

Im folgenden sind nur die in der vorliegenden Arbeit erwähnten Autoren verzeichnet:

1. Acquisto, Vincenzo, Über die Technik der Blutuntersuchung etc. Moleschotts Unters. XV. 1893.
2. Arnold, Fr., Handbuch der Anatomie des Menschen.
3. Arnold, J., Zur Morphologie der roten Blutkörper. Virch. Arch. 145, 1896.
4. — — Zur Biologie der roten Blutkörper. Münch. med. Wochenschr. 43. Jahrg. 1896.
5. — — Zur Technik der Blutuntersuchung. Centralbl. f. Path. VII. 1896.
6. — — Nachträgliche Bemerkungen z. Technik d. Blutuntersuchung und
7. — — Über die Herkunft der Blutplättchen. Ebend. Bd. 8, 1897.
8. — — Die korpuskulären Gebilde des Froschblutes etc. Virch. Arch. 148.
9. — — Zur Morphologie der extravaskulären Gerinnung. Virch. Arch. Bd. 150. 1897.
10. — — Zur Morphologie der intravaskulären Gerinnung und Pfropfbildung. Virch. Arch. Bd. 155. 1899.
11. Arthus u. Pagès, De la coagulation du sang. Arch. de phys. 22, 1890.
12. Aschoff, Über den Aufbau der menschlichen Thromben etc. Virch. Arch. 139.
13. Autenrieth, cit. nach Nasse.
14. Beale, Quarterly journal of microsc. science 1864.
15. Béchamp u. Estor, cit. nach Virchow-Hirschs Jahresber.
16. Bettelheim, cit. nach Lilienfeld.
17. Bettmann, S., Über den Einfluſs des Arseniks etc. Habilitationsschrift. Heidelberg 1897 u. Zieglers Beiträge 23.
18. Biesiadecki, cit. nach dem Jahresber. von Hofmann u. Schwalbe.
19. Bizzozoro, Jul., Über einen neuen Formbestandteil des Blutes etc. Virch. Arch. Bd. 90, 1882.
20. — — Über die Blutplättchen. Festschr. f. Virchow 1891.
21. — — Torre, A., Über die Entstehung der roten Blutkörperchen etc. Virch. Arch. 95.
22. Böttcher, Über einige Veränderungen etc. Virch. Arch. 69.
23. Bremer, Über die Herkunft und die Bedeutung d. Blutplättchen. Centralbl. med. Wissensch. 1894.
24. Brücke, Ernst, Über die Ursache der Gerinnung des Blutes. Virch. Arch. Bd. 12.
25. Cramer, Über das sog. Thrombosin Lilienfelds. Zeitschr. phys. Chem. Bd. 23.
26. Czermak, Einige Ergebnisse etc. Arch. mikroskop. Anat. Bd. 42.

27. Denis, Nouvelles études chimiques etc. Paris 1856.
28. — Mémoire sur le sang 1859.
29. Determann, Klinische Untersuchungen über Blutplättchen. Verh. XVI, Kongress inn. Mediz.
30. Donné, Compt. rend. 1842.
31. Druebin, S., Die Herstellung wägbarer Mengen von Blutplättchen etc. Inaug.-Diss. Dorpat 1893.
32. Eberth, Zur Histologie des Blutes. Virch. Arch. 43.
33. Eberth, C. J. u. Schimmelbusch, Die Thrombose etc. 1888.
34. Eisen, G., Plasmocytes. San Francisco 1897.
35. — — On the blood plates of the human blood etc. San Francisco.
36. Engel, Zur Entstehung der körperlichen Elemente des Blutes. Arch. mikrosk. Anat. Bd. 42, 1893.
37. Feldbausch, Der Einfluſs verschiedener Stoffe auf die roten Blutkörperchen etc. Virch. Arch. Bd. 155.
38. Ferrier, cit. nach Jahresber. Schwalbe-Hofmann I. Litt. 72.
39. Feiertag, Beobachtungen ü. d. sog. Blutplättchen. Inaug.-Diss. Dorpat 1883.
40. Foà, P., Beitrag zum Studium der Struktur der roten Blutkörperchen der Säugetiere. Zieglers Beiträge V.
41. Foà u. Carbone, cit. nach J. Arnold.
42. Fourcroy, cit. nach Nasse.
43. Freund, cit. nach Hammarsten, physiol. Chem. u. Virch.-Hirschs Jahresber.
44. Fusari u. Monti, cit. nach Acquisto.
45. Funke, Lehrbuch der Physiologie 1863.
46. Gerber, cit. nach Zimmermann.
47. Gibson, cit. n. Virch.-Hirschs Jahresber. (u. Schwalbe-Hofmanns Jahresber.).
48. Green, Journal of physiol. Vol. VIII.
49. Haller, Elementa physiologiae corporis humanis. Lausanne 1757—1766.
50. Hamburger, H. J., Über die Formveränderung der roten Blutkörperchen etc. Virch. Arch. 141.
51. -- Leopoldus, Experimentorum circa sanguinis coagulationem specimen primum. Dissertatio Berlin 1839.
52. Hammarsten, Über den Faserstoff und seine Entstehung. Pflügers Arch. Bd. 30, 1883.
53. — Über die Bedeutung der Kalksalze. Zeitschr. phys. Chem. Bd. 22, 1896/97.
54. — Weitere Beiträge zur Kenntnis der Fibrinbildung. Zeitschr. phys. Chemie, Bd. 28, 1899.
55. — Lehrbuch der physiologischen Chemie.
56. Hauser, Ein Beitrag zur Lehre von der pathologischen Fibringerinnung. Arch. klin. Med. Bd. 50, 1892.
57. — Über die Entstehung d. fibrinösen Infiltrates etc. Ziegl. Beiträge. Bd. XV.
58. — Über die sog. Gerinnungscentren. Centralbl. f. Path. 1899.
59. Hayem, G., Des globules rouges à noyau etc. Arch. d. phys. norm. et path. III. Ser. T. 1. 1883.
60. — — Du sang 1889.
61. Heinz, Die Wirkung konzentrierter Salzlösungen. Virch. Arch. 122.
62. Hensen, Untersuchungen zur Physiologie der Blutkörperchen etc. Zeitschr. wissensch. Zool. Bd. 11.
63. Hermann, cit. nach Jahresber. v. Virch.-Hirsch.
64. Hewson, cit. nach Nasse, Funke, Landois, Zimmermann.
65. Heynsius, Der direkte Beweis, daſs die Blutkörperchen Fibrin liefern. Arch. f. d. ges. Phys. III.

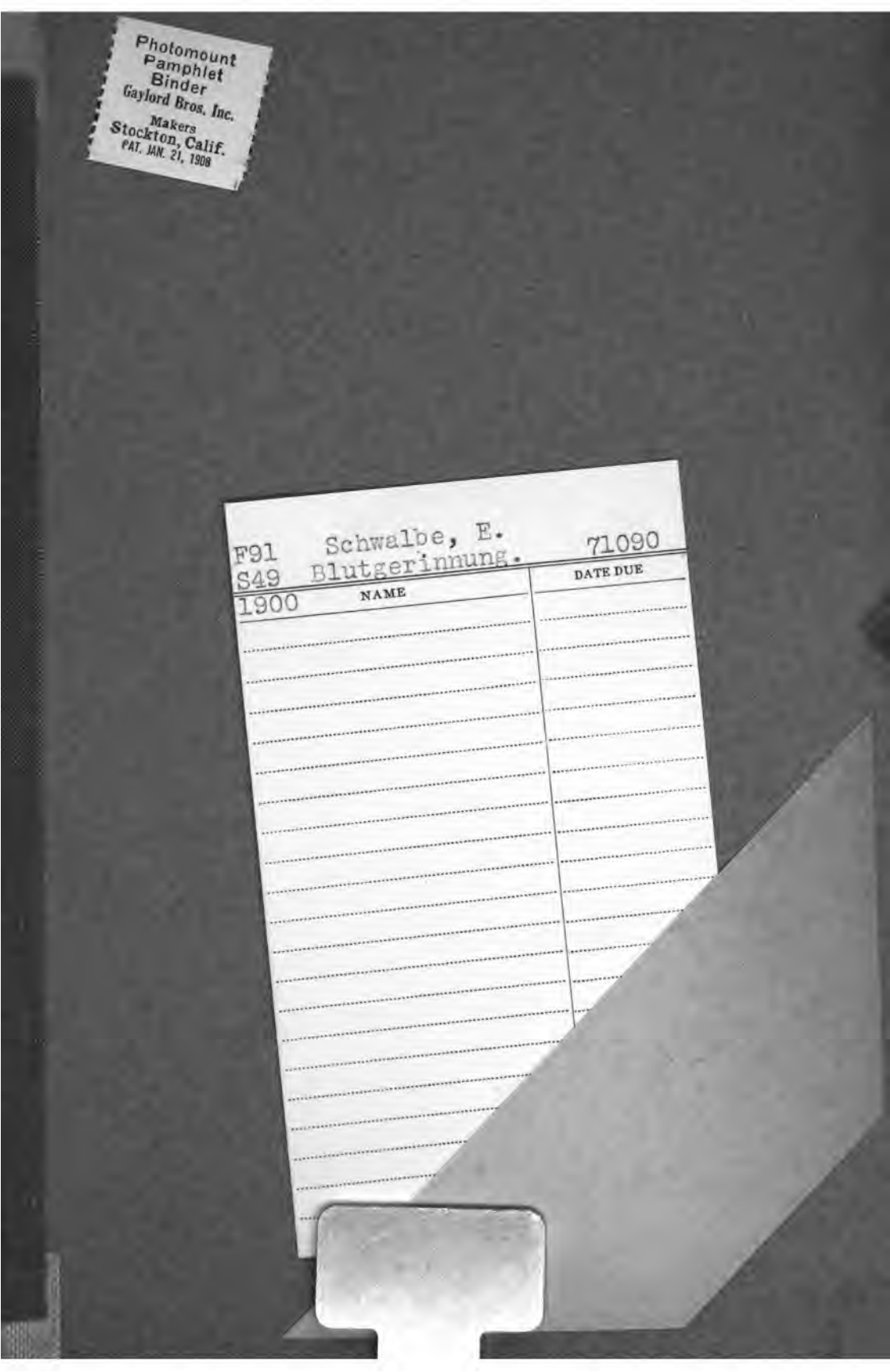
66. Hiller, cit. nach d. Jahresber. v. Virch.-Hirsch.
67. Hlava, Die Beziehung der Blutplättchen etc. Arch. f. exper. Path. u. Pharm. XVI, 1883.
68. — Zur Histogenese d. Fibrins. Fortschr. d. Med. 1883.
69. Howell, The life history of the formed elements etc. Journ. of morphol. Vol. IV. Boston 1890.
70. Huels, Wirkung d. Carbolsäure etc. Jahresber. Schwalbe-Hofmann I.
71. Hueter, cit. nach Virch.-Hirschs Jahresber.
72. Jurasz, cit. nach Virch.-Hirschs Jahresber. 1871.
73. Klebs, cit. nach Virch.-Hirschs Jahresbericht.
74. Kockel, Kalkinkrustation des Lungengewebes. Arch. f. Klin. Med. Bd. 64.
75. Köbner, cit. nach Schwalbe-Hofmanns Jahresber.
76. Kölliker, Über die Einwirkung einer konzentrierten Harnstofflösung auf die Blutzellen. Zeitschr. wissensch. Zool. Bd. 7, 1856.
77. Laker, C., Die Blutscheibchen sind konstante Formelemente des normal zirkulierenden Säugetierblutes. Virch. Arch. 116.
78. Landois, Lehrbuch der Physiologie.
79. — Auflösung der roten Blutkörperchen. Centralbl. med. Wiss. 1874.
80. Laptschinsky, M., Über das Verhalten der roten Blutkörperchen zu einigen Tinctionsmitteln und zur Gerbsäure. Wiener akad. Sitzungsber. Bd. 68, 1873.
81. Latschenberger, cit. nach Virch.-Hirschs Jahresber. u. nach Hammarsten.
82. Lavdowsky, M., Blut und Jodsäure und der sogenannte Chemotropismus. Zeitschr. f. Mikrosk. X, 1893.
83. Leeuwenhoek cit. nach Haller.
84. Lépine und Germont, Gaz. med. de Paris 1877 (nicht zugänglich).
85. Lilienfeld, L., Hämatologische Untersuchungen. Du Bois Reymonds Arch. 1892.
86. — — Über Blutgerinnung. Zeitschrift Physiolog. Chemie. Bd. XX.
87. Litten, Berl. klin. Wochenschr. 1877.
88. Loewit, M., Über die Beziehung der weifsen Blutkörperchen zur Blutgerinnung. Zieglers Beiträge Bd. V.
89. — — Über die Präexistenz der Blutplättchen etc. Virch. Arch. Bd. 117.
90. Lostorfer, cit. nach Schwalbe-Hofmanns Jahresber. I.
91. Manassein, cit. nach Schwalbe-Hofmanns Jahresber. I.
92. Mantegazza, Experimentelle Untersuchungen über den Ursprung des Faserstoffs etc. Moleschotts Unters. XI.
93. Marchand, F., Über die Intoxikation durch chlorsaure Salze. Virch. Arch. 77.
94. — — Über das Methämoglobin. Virch. Arch. 77.
95. — — Über die giftige Wirkung der chlorsauren Salze. Arch. f. experim. Path. u. Pharm. Bd. *22*, 1886 u. Bd. *23*, 1887.
96. Maximow, Über die Struktur und Entkernung etc. His' Arch. f. An. 1899.
97. Minot, Zur Morphologie der Blutkörperchen. Cit. nach Kahlden, Centralbl. f. Path. III. u. Anat. Anz. 1890.
98. Mondino e Sala, Arch. ital. de biologie S. Text.
99. Mosen, cit. nach Druebin.
100. Mosso, Die Umwandlung der roten Blutkörperchen etc. Virch. Arch. Bd. 109.
101. Müller, Franz, Die morphologischen Veränderungen etc. Zieglers Beiträge Bd. XXIII.
102. Müller, Hermann Franz, Über einen bisher nicht beobachteten Formbestandteil des Blutes. Kahlden, Centralbl. f. Path. Bd. VII, 1896.

103. Müller, Johannes, Handbuch der Physiologie des Menschen, 1833—1844.
104. Nasse, Artikel Blutgerinnung in Wagners Handwörterbuch der Physiologie.
105. Nedsvetzki, Ed., Zur Histologie d. Menschenbluts. Centralbl. med. Wissensch. 1873.
106. Norris, R., On the origin and mode of development etc. Ber. d. Birmingham Philos. Soc. 1879.
107. — — The new blood-corpuscle. Lancet 1882.
108. — — On the claim of Prof. Bizzozero etc. Lancet 1882.
109. Neumann, L., Über die Entwickelung roter Blutkörperchen etc. Virch. Arch. Bd. 119.
110. — E., Hämatologische Studien. Virch. Arch. 143.
111. v. Notthaft, Über Kunstprodukte aus roten Blutkörperchen. Münch. med. Wochenschr. 1897.
112. Osler, Med. Centralbl. 1877.
113. — Centralbl. f. med. Wissenschaft. 1882.
114. Osler und Schäfer, cit. nach Lilienfeld.
115. Pekelharing, Über die Bedeutung der Kalksalze für die Gerinnung des Blutes. Festschr. f. Virch. 1891.
116. Petrone, in Il Morgagni. Referat i. Centralbl. f. Path. 1898.
117. Preyer, W., Über amöboide Blutkörperchen. Virch. Arch. 30, 1864.
118. Prochaska, Physiologie oder Lehre von der Natur des Menschen. Wien 1820.
119. Ranvier, cit. nach Hayem, Du sang.
120. Recklinghausen, cit. nach Eberth und Schimmelbusch u. a.
121. Reye, W., Über Nachweis und Bestimmung des Fibrinogens. Inaug.-Diss. Strafsburg 1898.
122. Richardson, Benjamin Ward, The cause of coagulation of the blood etc. 1858.
123. Riefs, L., Med. Centralbl. 1873.
124. Rindfleisch, Experimentalstudien über d. Histologie des Blutes. Leipzig 1863.
125. Ringer und Sainsbury, The influence of certain salts etc. Journ. of phys. Bd. 11, 1890.
126. Roberts, Appearances exhibited by blood corpuscles under the influence of solutions of magenta and tannin. Quart. Journ. of microsc. science 1863.
127. Rollet, Verschiedene Arbeiten cit. nach Virch.-Hirschs Jahresber.
128. Rudolphi, C. A., Grundriss der Physiologie. Berlin 1821—28.
129. Sacerdotti, Arch. per le science med. Vol. 17, 1893 u. Arch. ital. de biol. V. 21.
130. — Erythrocyten und Blutplättchen. Anat. Anzeiger Bd. 17.
131. Schlarewsky, Beiträge zur Histogenese d. Blutes. Centralbl. med. Wissensch. 55.
132. Schmidt, Al., Die Lehre von den fermentativen Gerinnungserscheinungen etc. Dorpat 1876.
133. — — Zur Blutlehre 1892.
134. Schultze, Max., Ein heizbarer Objekttisch etc. Arch. f. mikrosk. Anat. Bd. I.
135. Schwalbe, Ernst, Die morphologischen Umwandlungen d. rot. Froschblutkörperchen etc. Virch. Arch. 158.
136. Scudamore, C., Ein Versuch über das Blut etc. Einleitung v. Heusinger. Würzburg 1826.
137. Semmer, cit. nach Feiertag.
138. Slevogt, Über die im Blute der Säugetiere vorkommenden Körnchenbildungen. — Diss. Dorpat 1883 (cit. nach Feiertag).

139. Spiro, Karl, Über physikalische und physiologische Selektion. Habilitationsschrift. Strafsburg 1897.
140. Stockvis, B. E., Die Ursache d. giftigen Wirkung der chlorsauren Salze. Arch. f. exper. Path. u. Pharmak. Bd. 21, 1886.
141. Stricker, cit. nach Hofm.-Schwalbes Jahresber, I.
142. Treviranus, Biologie oder Philosophie d. lebenden Natur. Göttingen 1802—22.
143. Vanlair u. Masius, cit. nach Lilienfeld u. Arnold.
144. Virchow, Über den Faserstoff. Gesammelte Abhandl. 1856.
145. — Cellularpathologie. Berlin 1871.
146. de Vries, cit. nach Hamburger u. a.
147. Wagner, Handwörterbuch d. Physiologie.
148. Waldeyer, Referat über Blut i. Virch.-Hirschs Jahresber. 1878.
149. Wedl, cit. nach Schwalbe-Hofm. Jahresber.
150. Weigert, C., Über Croup u. Diphtherie. Virch. Arch. Bd. 70.
151. — — Über die pathologischen Gerinnungsvorgänge. Virch. Arch. Bd. 79.
152. Wernicki, Referat im Central. f. Path. 1897.
153. Wlassow, Untersuchungen über d. histologischen Vorgänge etc. Ziegl. Beiträge 1894.
154. Wooldridge, Die Gerinnung des Blutes. Leipzig 1891.
155. Zahn, Virch. Arch. Bd. 62.
156. Zenker, Über intravaskuläre Blutgerinnung bei der Thrombose. Ziegl. Beitr. Bd. XVII.
157. — Beitrag zur Lehre von der Abscedierung etc. Arch. f. klin. Med. Bd. 50.
158. Zimmermann, Über den Faserstoff, daraus Blut gewonnen wird etc. Arch. f. phys. Heilk. 6. Jahrg. 1847.
159. — Zur Blutkörperchenfrage. Virch. Arch. Bd. 18, 1860.

LANE MEDICAL LIBRARY

To avoid fine, this book should be returned on or before the date last stamped below.


Photomount
Pamphlet
Binder
Gaylord Bros. Inc.
Makers
Stockton, Calif.
PAT. JAN. 21, 1908
F91 Schwalbe, E. 71090
S49 Blutgerinnung.
1900
NAME
DATE DUE